



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRÁN

ADENOMA ADRENAL COMO CAUSA DE SÍNDROME DE CUSHING: EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE LAS CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN.

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA Y
METABOLISMO.**

PRESENTA:
JOSÉ DE JESÚS GARDUÑO GARCÍA.

ASESOR DE TESIS
DR. ALFREDO A. REZA ALBARRÁN

Facultad de Medicina



MÉXICO, D.F.

2008



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.

DR. JUAN A. RULL RODRIGO:

DIRECTOR MÉDICO Y COORDINADOR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA
DEL INCMNSZ

DR. LUIS F USCANGA DOMÍNGUEZ

JEFE DE ENSEÑANZA DEL INCMNSZ

. DR. FRANCISCO J. GÓMEZ PÉREZ.

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENDOCRINOLOGÍA

DR. ALFREDO A. REZA ALBARRÁN

ASESOR DE TESIS Y MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE
ENDOCRINOLOGÍA DEL INCMNSZ.

DEDICATORIAS.

A Flor por haber estado junto a mí en todo momento en todos estos años.

A mis papas por el apoyo incondicional en todos mis proyectos de vida.

A mi toda mi familia con cariño.

Al Dr. Reza por su apoyo en el desarrollo del trabajo.

A mis maestros por sus enseñanzas durante mi formación.

A mis amigos por contar siempre con ellos.

Resumen

ADENOMA ADRENAL COMO CAUSA DE SÍNDROME DE CUSHING: EXPERIENCIA DEL INSTITUTO NACIONAL DE LAS CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN.

Introducción.

El síndrome de Cushing (SC) incluye una amplia gama de manifestaciones tanto clínicas como de laboratorio que son el resultado final de la sobre-exposición crónica de glucocorticoides. Los adenomas adrenales representan la tercera causa, aproximadamente el 10 % de los casos de Cushing de origen endógeno.

Justificación.

El Síndrome de Cushing debido a su amplia gama de manifestaciones es un reto diagnóstico y terapéutico en la consulta del endocrinólogo, por lo que es importante caracterizarlo.

Objetivo

Describir la evolución de los pacientes con Síndrome de Cushing causados por adenomas adrenales en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Métodos.

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, observacional. Se analizaron individuos con el diagnóstico de síndrome de Cushing causado por adenomas adrenales, que fueron atendidos en el instituto desde diciembre de 1987 hasta mayo de 2008. Se describe el comportamiento clínico, bioquímico, en estudios de gabinete, así como el tratamiento, complicaciones y seguimiento.

Resultados.

Se encontró un total de 20 pacientes, 19 mujeres y un hombre. El promedio de edad al inicio de los síntomas fue de 25.9 años (14 a 52). Hirsutismo y cara de luna llena fueron los datos clínicos que se documentaron con mayor frecuencia. La medición promedio de cortisol AM fue de 26.9 ± 10.7 mcg/dl, del PM fue de 24.4 ± 8.5 mcg/dl y la ACTH 24 ± 19.4 pg/ml. Solo 4 pacientes (20%) tenían niveles de ACTH por debajo de 5 pg/ml. La prueba larga de supresión con dexametasona fue la más usada. Los resultados en las pruebas dinámicas sugirieron adenoma adrenal en la mayoría de los casos. El 70% de los adenomas se encontraron en la glándula izquierda. El tamaño promedio de las lesiones fue de 2.8 ± 0.47 cm. La mortalidad fue del 5%. El tiempo promedio de seguimiento fue de 76 ± 88.2 meses.

Conclusiones

En las pruebas dinámicas los criterios de no supresión con dosis altas de dexametasona estuvieron presentes en prácticamente todos los pacientes. La medición de ACTH no resulta confiable para discriminar como causa a los adenomas adrenales.

Índice

Antecedentes

-Marco Teórico.....	6
-Justificación.....	15
Planteamiento del problema.....	16
Objetivos.....	17
Material y Métodos.....	18
Resultados.....	22
Discusión.....	28
Conclusiones.....	31
Anexo.....	32
Bibliografía.....	36

Marco Teórico.

El síndrome de Cushing (SC) incluye una amplia gama de manifestaciones tanto clínicas como de laboratorio que son el resultado final de la sobre exposición crónica de glucocorticoides, estos pueden provenir por la administración exógena o bien por producción endógena de cortisol; tanto por autonomía de la glándula adrenal o bien por el estímulo de Adrenocorticotropina (ACTH) (1).

El síndrome de Cushing fue descrito por primera vez en el año de 1912 por un neurocirujano del mismo nombre, quien reporto el caso de una mujer de 23 años con hirsutismo, obesidad y amenorrea. Lo anterior en relación a hiperplasia suprarrenal bilateral asociada a un tumor hipofisiario. Esta patología se denominó Enfermedad de Cushing nombre que se encuentra vigente hasta la fecha, cuando el origen es secundario un adenoma hipofisiario productor de ACTH (1,2).

Etiología:

Para su estudio el SC puede dividirse en 2 grandes grupos: Endógeno y exógeno. El exógeno es el más frecuente en la práctica clínica diaria, es causado por la administración de cualquier tipo de sustancia que tenga propiedades glucocorticoides. La vía de administración de estos fármacos es diversa, se han reportado casos de esta patología no solo por la administración intravenosa o vía oral si no también de manera tópica o inhalada. La administración exógena de esteroides es la principal causa síndrome de Cushing en la práctica clínica diaria, debido a la amplia gama de enfermedades que son tratadas con estos medicamentos.

El SC de origen endógeno, se divide para su estudio en dos grandes grupos: Dependientes de la sobreproducción de ACTH y los independientes a esta hormona.

ACTH dependientes:

- Enfermedad de Cushing (Tumor hipofisiario productor de ACTH).
- Producción ectópica de ACTH.
- Producción ectópica de hormona liberadora de ACTH (CRH).
- Administración iatrogena de ACTH.

ACTH independientes.

- Adenoma adrenal o carcinoma adrenal.
- Hiperplasia nodular pigmentada y complejo de Carney.
- Síndrome de Mc Cuneey Albright.
- Receptores aberrantes en las glándulas adrenales.

En cuanto a la frecuencia de las diversas etiologías, la enfermedad de Cushing es con mucho la causa mas frecuente de SC endógeno, representa aproximadamente el 70 % de los casos. La segunda causa mas frecuente es la secreción ectopica de ACTH presente en aproximadamente el 15% de los individuos con Cushing endógeno. La producción ectópica generalmente se asocia a neoplasias malignas como carcinoides, cáncer de células pequeñas de pulmón principalmente, aunque puede ser vista en otros tumores como carcinoma de ovario, mama, colon y próstata (3).

Los adenomas adrenales representan la tercera causa, aproximadamente el 10 %, seguida por los carcinomas adrenales con un 5%. Especial mención se debe hacer con los infantes dado que en ellos la relación se invierte, la principal etiología es adrenal casi en el 65%, la gran parte de estos representados por carcinomas adrenales. El resto de las etiologías son raras y representan menos del 1% (1,2).

Manifestaciones clínicas.

El cuadro clínico del SC puede ser muy variado, en el reporte original se describió obesidad central, hirsutismo y plétora. Pero como se mencionó de manera previa la gama es muy diversa tanto en signos como síntomas así como en la presentación de enfermedades asociadas como diabetes e hipertensión, a continuación se enlistara los signos y síntomas con la frecuencia aproximada de aparición (1,4) (Cuadro 1).

Cuadro 1

Síntomas	Frecuencia en %
Ganancia de peso	91
Irregularidades menstruales	84
Hirsutismo	81
Alteraciones psiquiátricas	62
Dolor de espalda	43
Debilidad muscular	29
Fracturas	19

Signos	Frecuencia en %
Obesidad	97
Plétora	94
Fascies de luna llena	88
Hipertensión	74
Estrías	56
Edema	50

Diagnóstico.

En base a la gran variedad de signos y síntomas de esta enfermedad y a que muchos de estos pueden estar presentes en otras enfermedades, el diagnóstico del Síndrome de Cushing es sumamente complejo (5). Aunado a lo anterior no existe una prueba que sea al 100 % sensible o específica para su diagnóstico por lo que para poder establecer el mismo es necesario establecer un abordaje completo mediante el uso de diversas pruebas de laboratorio y ser completadas con estudios de imagen antes de establecer algún tipo de tratamiento (6,7). El abordaje se describirá a continuación.

Pruebas de escrutinio:

De manera inicial deberán ser realizadas en pacientes en los que se tenga sospecha clínica, o bien poblaciones de alto riesgo. Tienen como objetivo demostrar el aumento en la producción de cortisol. Las poblaciones que se consideran de alto riesgo se mencionaran a continuación.

- Diabetes de difícil control.
- Hipertensión de difícil control.
- Obesidad de rápida progresión.
- Menores de 65 años con osteoporosis severa.
- Síndromes de Ovarios poliquísticos con datos clínicos sugerentes.

La Sociedad Mexicana de Endocrinología y Nutrición recomienda de manera inicial el uso de niveles de cortisol en orina de 24 horas y la prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona (2). En el caso de la primera prueba se considera positiva cuando las cifras se encuentran arriba de 50 mcg / al día si se utiliza prueba de separación cromatográfica y de 100 mcg/24 horas si el método es RIA. Se recomienda que este estudio se realice al menos en 3 ocasiones por la variabilidad en la secreción de cortisol. La prueba de supresión con dexametasona a dosis bajas esta se puede realizar de 2 maneras: administrando una dosis de dexametasona a las 23 horas y midiendo el cortisol a las 8 am del siguiente día o bien administrando 0.5 mg de dexametasona cada 6 horas durante 2 días seguidos y midiendo el cortisol a las 8 am del siguiente día. Se considera positiva una cifra mayor a 1.8 mcg / dl (8). La negatividad en las 2 pruebas excluye el diagnóstico, la positividad en ambas confirma hipercortisolismo (2). Recientemente “*The Endocrine Society*” publicó sus guías prácticas para el diagnóstico del síndrome de Cushing en las cuales también menciona las 2 pruebas anteriores solo que recomienda la determinación de cortisol urinario solo en dos tiempos, además menciona el uso de la medición de cortisol salival nocturno (7,9). Esta prueba tiene como inconveniente de que no se cuenta en México centros donde se haga esta determinación. En estas guías se

emite también la recomendación de no utilizar niveles séricos aislados de cortisol o ACTH, 17 cetoesteroides urinarios, prueba con loperamida, así como aquellas pruebas designadas para localización de la enfermedad o estudios de imagen (7).

Una vez que se haya confirmado la presencia de hipercortisolismo se debiera proceder a realizar pruebas de localización.

La primera prueba que se recomienda realizar es la Medición de ACTH. Un resultado menor a 5 pg/ml sugiere patología a nivel adrenal y puede justificar la realización de un estudio de imagen. Cifras de ACTH mayores de 15pg/ml sugieren enfermedad de Cushing u origen ectópico. Para la diferenciación la Sociedad Mexicana de endocrinología y nutrición recomienda pruebas de estimulación con CRH, prueba con dosis altas de dexametasona o muestreo del seno petroso inferior (2).

Existen varios protocolos para el abordaje de hipercortisolismo utilizando dosis altas de dexametasona. El primero es mediante la administración de 8 mg de dexametasona, en esta prueba se toma una medición basal cortisol a las 8 am, a las 23 horas del mismo día se administran 8 mg de dexametasona vía oral y se realiza una nueva determinación a las 8 horas del día siguiente. Una supresión de mayor al 68 % sugiere etiología hipofisiaria. Una supresión menor al 50% orienta a etiología adrenal o secreción ectópica de ACTH. Esta prueba va a tener como principal ventaja su bajo costo y la posibilidad de realizar el estudio de manera ambulatoria(2).

Una segunda alternativa es el uso de la prueba de infusión con dexametasona intravenosa. Se utiliza de 7 mg de dexametasona en infusión a razón de 1mg por

hora la prueba se realiza de las 9 a las 16 horas. Se obtiene un promedio de tres muestras basales, tres muestras en la tarde y tres muestras en la mañana siguiente. Para la identificación del origen de la enfermedad se realiza una comparación del promedio de las cifras basales con el promedio de las cifras de la tarde, si la delta es mayor a 6.8 mcg /dl o si la inhibición es mayor al 50% orienta hacia etiología de origen hipofisiario (10-11).

Una tercera alternativa es la utilización de dosis bajas seguidas de dosis altas de dexametasona. Esta prueba tiene como ventaja la obtención de cortisol tanto sérico como urinario, no obstante va a tener como gran inconveniente el costo elevado. La interpretación de esta prueba se realiza tomando el valor de del cortisol plasmático obtenido a las 16 horas del día 6, si los valores suprimen a más de 50% del valor promedio de los basales se considera que la etiología es de origen hipofisiario, en caso de no haber supresión indica origen adrenal(12).

Para aquellos casos en los que exista duda entre si la sobreproducción de ACTH es de origen hipofisiario o bien de origen ectópico el cateterismo de senos petrosos es el estudio de elección (7).

Una vez realizadas las pruebas bioquímicas de localización se deberá confirmar con un estudio de imagen. Siempre será importante obtener los estudios radiográficos solo cuando ya se tenga una orientación diagnóstica por el riesgo de incidentalomas (13,14).

Tratamiento.

El tratamiento depende de la localización de la enfermedad. El manejo específico de la Enfermedad de Cushing, así como los de los síndromes dependientes de

producción ectópica de ACTH no serán considerados para esta revisión. Se considerara solo el tratamiento de adenomas suprarrenales.

El tratamiento de elección de los adenomas adrenales es la extracción quirúrgica del tumor, cuando el diagnóstico es el correcto se espera una curación en el 100 %. Actualmente se considera a la laparoscopia el tratamiento de elección para la extirpación de estas lesiones. Lo anterior en base a que se ha demostrado la disminución de la morbilidad peri-operatoria y la disminución de la estancia hospitalaria (15). En relación a la experiencia hospitalaria se publico en 1999 los primeros resultados obtenidos en nuestra institución sobre la comparación de la técnica abierta contra laparoscopia, en pacientes sometidos a adrenalectomía unilateral por Cushing, no se encontró diferencias en el tiempo de hospitalización, no obstante este estudio solo reporto la experiencia inicial con un número de pacientes muy pequeño para poder establecer diferencias (16).

Tratamiento Médico.

Diversos esquemas han sido utilizados para el tratamiento médico del hipercortisolismo. Uno de los primeros fármacos utilizados fue la metirapona, su utilidad se basa en la inhibición de la 11 B hidroxilasa, la dosis habitual varia desde 250 mg dos veces al día hasta 1.5 gramos cada 6 horas, su principal efecto adverso es la nausea, la cual puede ser aminorada si se administra con leche. El aminoglutetimide es una droga que bloquea la esteroidogenesis de manera más temprana por lo que puede afectar a la síntesis de otras hormonas esteroides.

Como efectos adversos frecuentes se encuentran náusea, letargia y dermatosis alérgica. La dosis varía de 2.5 a 3 gramos al día.

El ketoconazol es un medicamento de fácil accesibilidad en nuestro país para este efecto. Es un imidazol con propiedades antifúngicas que actúa a nivel del citocromo p 450. A diferencia de su efecto antifúngico las dosis para el tratamiento del síndrome de Cushing es mayor, de 400 a 800 mg. Cuando se usa este medicamento es necesaria la monitorización de las pruebas de función hepática por riesgo de hepatotoxicidad. Otro fármaco utilizado es el mitotane, el cual es captado directamente por la corteza adrenal produciendo atrofia y necrosis de la misma(2,5). Esta sustancia es altamente tóxica por lo que solo se recomienda para el uso de Síndrome de Cushing secundario carcinomas adrenales (17).

El objetivo del tratamiento médico es la disminución de las cifras de cortisol no como tratamiento definitivo si no para optimizar al paciente para ser sometido a tratamiento quirúrgico.

JUSTIFICACIÓN

El Síndrome de Cushing debido a su amplia gama de manifestaciones y la falta de un examen que pueda considerarse 100% sensible y específico para su diagnóstico, lo que convierte en un reto diagnóstico y terapéutico en la consulta del endocrinólogo. Por lo que es importante caracterizarlo lo mejor posible para conocer de manera más amplia su evolución, síntomas, signos así como los tratamientos empleados para su manejo. Recientemente se realizó un trabajo en el instituto donde se describió la evolución de estos pacientes cuando la enfermedad era causada por un tumor hipofisario productor de ACTH.

No existen estudios en nuestro instituto que describan las características del síndrome cuando es causado por adenomas adrenales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Cushing representa uno de los más grandes retos clínicos para la consulta de endocrinología. Este es el resultado final de la sobreexposición del organismo de manera prolongada a los efectos del cortisol o alguno de sus derivados sintéticos. Como es ya sabido la mayor parte de estos casos son secundarios a la ingesta externa de cortisona o algún otro glucocorticoide. En los pacientes con enfermedad endógena la gran mayoría son causados por un tumor secretor de ACTH. Aproximadamente el 10% tienen como etiología un adenoma adrenal productor de cortisol por lo que el tratamiento y el pronóstico es completamente diferente a aquellos casos de etiología hipofisiaria. Por lo anterior se formula la siguiente pregunta de investigación. ¿Cual es el comportamiento clínico, bioquímico en estudio de gabinete, así como el tratamiento que se ha utilizado y el pronóstico en los pacientes con Síndrome de Cushing de etiología adrenal en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubiran?

OBJETIVOS

1. Objetivo General

Describir la evolución de los pacientes con síndrome de Cushing de etiología adrenal en el Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubiran.

2. Objetivos específicos:

1. Describir la frecuencia de las manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing de causados por adenoma adrenal.
2. Describir la frecuencia y la tipo de alteraciones en los estudios de laboratorio, así como el comportamiento de las pruebas dinámicas en pacientes con Cushing adrenal.
3. Caracterizar los hallazgos en estudios de gabinete en estos enfermos.
4. Identificar los tipos de manejo terapéutico en estos pacientes.
5. Describir las complicaciones asociadas al tratamiento.
6. Evaluar el pronóstico así como la mortalidad postratamiento.

METODOLOGÍA.

DISEÑO.

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, observacional.

2. Población de estudio

Individuos con el diagnóstico de Síndrome de Cushing causado por adenomas adrenales atendidos en el Instituto desde diciembre de 1987 hasta mayo de 2008.

a). Criterio de inclusión.

Todos los enfermos que tengan el diagnóstico de síndrome de Cushing en la base de egresos hospitalarios e ingresos a consulta externa del archivo Clínico del Instituto y que al revisar el expediente se pudiera concluir que la etiología de la enfermedad fue un adenoma adrenal.

b). Criterio de exclusión.

- Pacientes con Síndrome de Cushing secundario a cualquier tipo de aplicación o consumo externo de esteroides.
- Pacientes con Enfermedad de Cushing
- Pacientes con el diagnóstico de Síndrome de Nelson.
- Pacientes con Cushing de origen ectópico.
- Pacientes con enfermedad de Cushing tratados con adrenalectomía bilateral sin lograr evidenciar como causa un adenoma adrenal.

c). Criterio de eliminación.

- Pacientes de los cuales no se contara más con los expedientes en archivo clínico.

Individuos en los cuales los expediente no se encontraran los datos acerca de la evolución del Cushing.

Métodos

Se recabara la información directamente de los registros del expediente clínico mediante el uso de una hoja de recolección de datos para el posterior análisis de la información. (Anexo 1).

3. Operacionalización de variables.

1.- Edad de inicio de los síntomas: Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento del individuo hasta la el momento de aparición de los síntomas consignados en el expediente.

2.-Edad del diagnóstico: Tiempo transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la confirmación diagnóstica con prueba dinámica.

3.- Edad de la cirugía: tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta la fecha de tratamiento quirúrgico.

4.- Tiempo entre el diagnóstico y la cirugía: tiempo transcurrido en meses desde la confirmación diagnóstica con prueba dinamica hasta la fecha de cirugía.

5.- Características clínicas:

Serán consideradas como variables cualitativas en base a su presencia o ausencia en los datos recogidos en el expediente.

En cuanto al peso y la talla serán expresadas en kilos para el peso y centímetros para la talla en relación serán consideradas como variables cuantitativas discretas.

6.- Pruebas dinámicas de supresión de cortisol: Serán evaluadas de manera inicial como variables cualitativas en base los resultados para presencia o ausencia de hipercortisolismo, así como la no supresión del mismo como diagnóstico de adenoma adrenal.

Se analizaran de manera separada los diferentes tipos de pruebas y serán expresadas como variables cuantitativas continuas en relación a cifras basales de cortisol, grado de supresión de las mismas con dosis altas y dosis bajas.

7.- Estudios de imagen se describirá como variable cualitativa el tipo de estudio realizado y como variable cuantitativa discreta la medición del eje mayor de la lesión adrenal.

8.- Tratamientos previos.

Se analizara como variable cualitativa el uso o no de fármacos para disminuir el hipercortisolismo, el uso de esteroide IV, el tipo de cirugía, así como los hallazgos en patología.

Se analizara como variable cuantitativa discreta la dosis del fármaco utilizado y la medida del diámetro mayor de la lesión adrenal encontrada.

9.- Complicaciones quirúrgicas y estancia hospitalaria:

Se consideraran como variables cualitativas en base a su presencia o ausencia.

Los días de estancia hospitalaria serán analizados como variables cuantitativas discretas en relación al tiempo transcurrido en días desde la fecha de ingreso hasta la fecha de egreso o muerte del paciente.

Plan estadístico

Al ser un estudio observacional no correlacional, se utilizara únicamente estadística descriptiva mediante el calculo de media y desviaciones estandar para las variables continuas. Mediana y rango para las variables ordinales y proporción y prevalencia para las variables nominales.

Consideraciones éticas:

Al no ser un estudio de tipo solo descriptivo, no se llevara acabo ninguna intervención sobre los pacientes lo que no los coloca en ningún riesgo para su salud. La información obtenida será manejada de manera estrictamente confidencial. Lo anterior basado en la declaración de ética de Helsinski.

Resultados.

Datos demográficos.

Se encontró un total de 20 pacientes con el diagnóstico de Síndrome de Cushing provocados por adenomas adrenales. Se evidenció un predominio en el sexo femenino, que representó el 95% de los pacientes, solo un individuo fue del sexo masculino. El promedio de edad al inicio de los síntomas fue de 25.9 años (14 a 52), al momento del diagnóstico fue de 29 años (15 a 54).

Manifestaciones Clínicas.

El síntoma que se presentó con mayor frecuencia fue el aumento de peso referido por el 95% de los individuos. La obesidad y sobrepeso fueron reportados en el 80 % de los casos. El IMC promedio fue de 29 ± 5.7 . A la exploración física los signos que se documentaron con mayor frecuencia fueron la cara de luna llena y el hirsutismo presentes en el 100% de los individuos. En cuanto a los parámetros metabólicos se detectó diabetes en el 70%, intolerancia a los carbohidratos en el 15%, dislipidemia se documentó en un 70% de los individuos. El resto de los parámetros se describen a continuación (Tabla 2).

Tabla2.

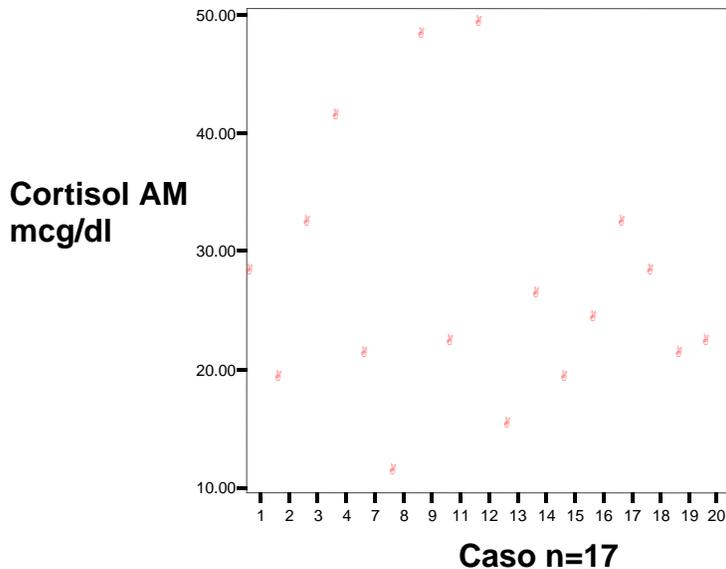
Características Clínicas	Porcentaje de Presentación	Características Clínicas	Porcentaje de Presentación
Cara de luna Llena	100	Miopatía	65
Hirsutismo	100	Hipertensión	60
Aumento de peso	95	Amenorrea n=19	57
Fatiga	90	Cefalea	55

Estrias	85	Acne	55
Diabetes Intolerancia a glucosa	85	Depresion	55
Colchonetes supraclaviculares	75	Cambios Psicologicos	50
Dislipidemia	70	Litiasis	15

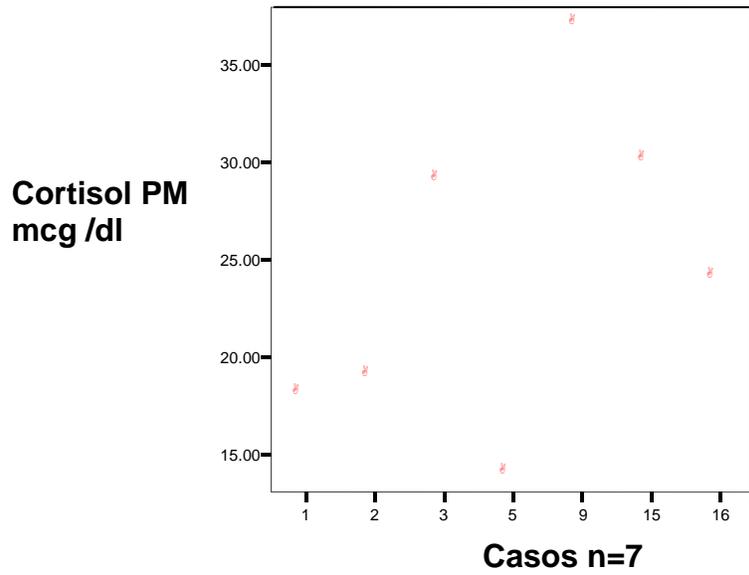
Parámetros bioquímicos y pruebas dinámicas.

La medición promedio de cortisol AM fue de 26.9 ± 10.7 mcg /dl (gráfica 1) y del PM de 24.4 ± 8.5 mcg /dl (gráfica 2). El cortisol urinario fue de 460 ± 128 mcg /dia. En la medición de ACTH el promedio fue de 24 ± 19.4 pg/ml. Es importante mencionar que solo 4 pacientes (20%) tenían niveles por debajo de 5 pg/ml. (gráfica 3).

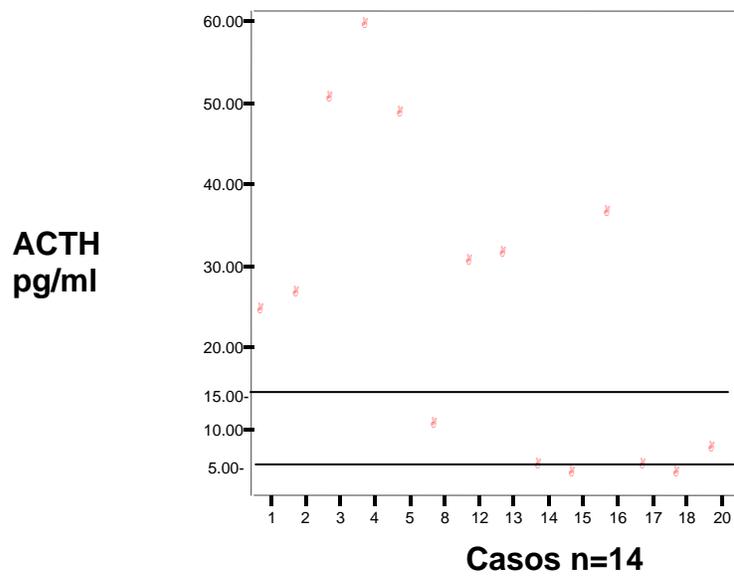
Gráfica 1: Cortisol AM



Grafica 2: Cortisol PM



Grafica 3: ACTH



Se realizaron tres tipos diferentes de pruebas dinámicas: Supresión con 1 y 8 mg. de dexametasona vía oral, infusión con dexametasona IV y prueba larga de supresión con dexametasona de 7 días.

La prueba de supresión con 1 y 8 mg se realizó en el 25 % de los pacientes. El cortisol basal promedio fue de 27.4 ± 7.12 mcg /dl. Después de la administración de 1 mg fue de 27.8 ± 10.4 mcg /dl. Ninguno de estos cinco pacientes presento inhibición de cortisol. En la prueba de 8 mg el promedio de los basales fue de 24.2 ± 11.2 mcg /dl posterior a la aplicación del medicamento fue de 25 ± 11.4 mcg /dl. Ningún paciente inhibió tras la administración del fármaco. El porcentaje de inhibición promedio fue de 10 ± 10.2 %.

La prueba de infusión con dexametasona se realizó en el 45% de los casos. El promedio de los basales fue de 23.2 ± 7.9 mcg /dl , del cortisol PM fue de 20.4 ± 8.2 mcg /dl, y el cortisol del día siguiente fue de 23.5 ± 8.2 mcg /dl. Ningún paciente inhibió en la determinación PM. En los resultados de cortisol al día siguiente el porcentaje de Inhibición fue de $3.3 \pm 4.3\%$. El delta promedio de cortisol fue $0.833 \pm$ mcg /dl. Ningún paciente tuvo criterios de inhibición.

La prueba larga de supresión fue la más usada. Se realizó en el 70 % de los enfermos. No obstante no en todos se obtuvo la determinación de cortisol serico y urinario. La determinación urinaria se realizó en 9 de las 14 pruebas. De los cuales se obtuvieron los siguientes resultados: El cortisol urinario basal promedio fue de 431 ± 282 mcg /día, el promedio después de dosis bajas fue de 404 ± 199

mcg /día y posterior a dosis altas resulto en 458 ± 229 mcg /día. El porcentaje de Inhibición urinaria con dosis altas fue de 14%. Solo un paciente presento Inhibición urinaria con un porcentaje del 74%.

Los cortisolos séricos se obtuvieron en las 14 pruebas. El promedio de los cortisolos séricos básales fue de 25.8 ± 10.8 mcg /dl El promedio del día 5 am fue de 26.2 ± 11.2 mcg /dl y el día 6 pm fue de 25.3 ± 8 mcg /dl. Ningún paciente cumplió criterios de inhibición en estas determinaciones.

Estudios de imagen.

La tomografía fue el estudio que mas se utilizó, fue obtenida en el 85% de los casos. De los pacientes sometidos a TAC en un paciente existió duda diagnóstica y fue sometido a adrenalectomia bilateral. El tamaño promedio de las lesiones fue de 2.8 ± 0.47 cm. El mas chico fue de 1.8 cm y el mas grande de 3.5 cm.

Tratamiento.

El 80 % de los casos recibieron bloqueo adrenal con algún tipo de fármaco. De estos el 68% uso ketaconazol y 31 % aminoglutetimida. Tiempo promedio de administración fue de 7 ± 7.2 semanas. Un paciente recibió 32 y uno mas 12 semanas excluyendo a estos paciente el promedio fue de 4.7 ± 1.6 .

El procedimiento quirúrgico se hizo mediante laparoscopia en el 65% de los casos el resto de los procedimientos fue cirugía abierta. Desde 1994 el tratamiento de

elección fue la laparoscopia llevado a acabo en todos los pacientes desde ese año. La estancia promedio fue de 13.4 ± 16.5 días. El 70% de los adenomas se encontraron en la glándula izquierda.

Complicaciones.

Se documentaron 4 procesos infecciosos en el postquirurgico: 2 abscesos retroperitoneales, una infección de catéter por estafilococo y una Neumonía intrahospitalaria. Una paciente desarrollo trombo embolia pulmonar secundaria a trombosis venosa profunda. Los tres primeros eventos se presentaron en pacientes que fueron tratados con cirugía abierta. La Neumonía y la tromboembolia se dieron en pacientes sometidos a laparoscopia. La mortalidad fue del 5%. La causa del deceso fue un cuadro sugerente de crisis adrenal en una mujer 8 días después de su egreso.

Seguimiento.

De los 20 pacientes uno falleció 7 días después de su egreso hospitalario, la causa aparente de muerte fue un cuadro de insuficiencia suprarrenal aguda. El uso de esteroides después de la cirugía fue de 315 ± 221 días, de este promedio se excluye a cuatro pacientes que requirieron sustitución de por vida, 3 por adrenalectomia bilateral (realizada por duda diagnóstica) y uno por panhipopituitarismo (Sometido a hipofisectomia en otro hospital por sospecha de enfermedad de Cushing). Tres continuaban recibiendo esteroides, tenían menos de 6 meses de operados al momento del análisis. Actualmente nueve pacientes acuden aun de manera regular a consultas de seguimiento ninguno con evidencia

clínica o bioquímica de recidiva. El tiempo promedio de seguimiento es de 76 ± 88.2 meses.

Discusión.

Estudios previos en nuestro instituto han descrito los resultados de la cirugía transesfenoidal en pacientes con Enfermedad de Cushing (18), a su vez se han descrito las características de los pacientes con síndrome de Cushing ACTH dependientes que desarrollan síndrome de Nelson después de ser sometidos a adrenalectomía bilateral (19). En estos trabajos como en nuestra serie, hubo un franco predominio del sexo femenino. Lo anterior similar a lo reportado en la literatura mundial en la que se describe en la mayoría de los estudios un predominio en mujeres que representan aproximadamente el 90% de los casos. La edad promedio de aparición es similar a lo descrito de manera previa, teniendo un pico de presentación entre la tercera y cuarta década de la vida (20).

La frecuencia de los signos y síntomas son similares a lo publicado de forma previa (21), no obstante esto resulta subjetivo dado que el registro de estos datos muchas veces dependen de la acuciosidad del médico tratante. Es importante mencionar que en los pacientes evaluados, todos fueron referidos por cuadro clínico sugerente, no hubo ningún que el Síndrome de Cushing fuera diagnosticado mediante abordaje de incidentaloma adrenal no obstante de ser nuestro hospital un centro de referencia en donde se realizan un número considerable de estudios de imagen de abdomen.

Los resultados del promedio de cortisol AM y PM (26.9 ± 10.7 mcg/dl y 24.4 ± 8.5 mcg/dl respectivamente) son similares a los ya descritos en pacientes con Enfermedad de Cushing en nuestro hospital: 27.82 ± 87.58 mcg/dl AM y 23.8 ± 82.86 mcg/dl PM (18). El cortisol urinario se tiene documentado en solo 7 de los 20 pacientes en todos estos se encontró cifras mayores a 300 mcg/día.

El estudio dinámico más utilizado en nuestra institución fue la prueba larga de supresión con dexametasona, en la cual se cumplieron los criterios de inhibición esperados para el diagnóstico de adenoma adrenal en las determinaciones séricas. Un paciente no cumplió criterios urinarios para el diagnóstico, sin embargo esto podría estar en relación a una mala recolección urinaria, dado que en este individuo se realizó prueba de 1 y 8 mg así como infusión IV de dexametasona y en ambas pruebas cumplía criterios para adenoma adrenal.

En las pruebas de Infusión con dexametasona IV y de 1 y 8 mg se cumplieron los criterios de no inhibición en el 100% de los pacientes. Lo anterior comprueba lo sugerido en la literatura, dado que los adenomas adrenales tienen autonomía en la producción de cortisol lo que lleva a la no inhibición con dosis altas de esteroides.

En individuos con secreción de cortisol independiente a ACTH se espera que los valores de esta hormona se encuentren suprimidos por retroalimentación, se ha sugerido que niveles menores de 5 pg/ml de ACTH son suficientes para justificar la búsqueda de patología adrenal y mayores de 15 pg/ml hace sospechar en origen ectópico o Enfermedad de Cushing. En nuestra serie solo 4 pacientes los niveles de ACTH eran sugerentes de adenoma, en 8 sugería Enfermedad o

ectópico, con rangos entre 24 y 59 pg/ml. En un estudio multicentrico Italiano se encontró que los pacientes con tumores ACTH independientes, el 28% tenían las cifras de ACTH en valores mayores a 9 pg/ml (22). El resultado parecería contradictorio no obstante se considero que no era posible excluir problemas técnicos con la toma y procesamiento de la muestra dado que esto ya había sido reportado por otros autores. En nuestro estudio se deberá tener la misma consideración.

En los estudios de imagen se utilizó la TAC en la mayoría de los enfermos, en base a su mayor disponibilidad y menor costo que la IRM. Llama la atención que existe una tendencia al lado izquierdo, fenómeno que ya se había descrito por Daitch en Cleveland (23).

El 80% de los pacientes recibieron bloqueo farmacológico antes de la cirugía. No es factible establecer alguna asociación con la presencia de complicaciones infecciosas por el número reducido de eventos y pacientes. De los cuatro procesos infecciosos presentes uno recibió terapia con ketaconazol, dos más con aminoglutetimide y el cuarto no tenía manejo farmacológico.

En pacientes con adenomas adrenales existe inhibición de la glándula contralateral por lo que es necesaria sustitución hormonal después del procedimiento quirúrgico. La única muerte reportada parece fue una mujer con cuadro sugerente de crisis adrenal. En los pacientes estudiados no existe un patrón de reducción de las dosis del esteroide, los rangos son muy amplios desde 30 días hasta 2 años.

En el registro de seguimiento de los pacientes es referida mejoría tanto clínica en los datos de síndrome de Cushing, no obstante no existen datos suficientes en el expediente para poder hacer comparación con los hallazgos al momento del diagnóstico. De la misma manera no se realizaron pruebas dinámicas para corroborar criterios de curación. En ningún paciente se evidencio datos clínicos o bioquímicos de recurrencia de enfermedad en el seguimiento en la consulta externa como es esperado en los adenomas adrenales (24).

Conclusiones.

Al igual que en otras series se documento predominio en el sexo femenino y una tendencia a ser afectada la glándula izquierda. En los estudios de laboratorio los criterios de no supresión estuvieron presentes en prácticamente todos los pacientes en las diversas pruebas dinámicas con dexametasona. La medición de ACTH no resulta confiable para discriminar como etiología los adenomas adrenales, no se puede excluir un error en toma y procesamiento de la muestra. Mediante este estudio no es posible concluir la utilidad, del tratamiento farmacológico, ni la superioridad de un fármaco sobre el otro para manejo preoperatorio, será necesario realizar estudios prospectivos con dicho propósito.

BASE DE DATOS DE SINDROME DE CUSHING ADRENAL (Anexo1)

1. DATOS GENERALES

Nombre _____

Registro _____

Sexo _____ lugar de origen y
residencia _____

A. Edad de Inicio de los síntomas _____ B. Edad del
diagnóstico _____

C. Edad de
CIRUGIA _____

D. Tiempo entre el diagnóstico y la Cirugía(días)

2. CUADRO CLÍNICO.

A. Peso(kg) : _____ Talla(metros) :

_____ IMC(kg/m2): _____

B.

Aumento de peso acelerado	Colchonetes supraclaviculares	Hirsutismo	Acne
SI NO	SI NO	SI NO	SI NO
Amenorrea	Miopatía	Fatiga	cefaleas frecuentes
SI NO	SI NO	SI NO	SI NO
Hipertensión	Alopecia	Cara de luna llena	Depresión
SI NO	SI NO	SI NO	SI NO
Estrías	Diabetes	Cambios psicológicos	
SI NO	SI NO	SI NO	
Dislipidemia	intolerancia a la glucosa	Litiasis	
SI NO	SI NO	SI NO	

3. ESTUDIOS DE CORTISOL

A. Basales aislados:

<i>Cortisol mcg-ml AM y PM</i>	<i>ACTH</i>	<i>Cortisol urinario</i>

B. Prueba de 1 y 8 mg

Prueba de 1mg pm(23:30hr) basal _____ y post
1mg _____

Prueba de 8mg nocturna (23:30hrs) basal _____ y post 8
mg _____

C. Prueba larga de dexametasona de 2 y 8 mg

Prueba larga con dexametasona de 7 días (2 y 8m)			
	Cortisol am	Cortisol pm	Cortisol urinario
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			

D. Prueba de infusión de dexametasona (7mg/700mL SS)

8:30		X:
8:45		
9:00		
11:00		
13:00		
15:00		
15:45		X:
16:00		
16.15		
8:45		X:
9:00		
9:15		

4. ESTUDIOS DE IMAGEN

A.

TAC O USG	Tamaño de tumor	Localización

5. TRATAMIENTO ANTES DE LA CIRUGÍA

- A. Tratamiento previo antes de la cirugía (para hipercortisolismo) Si _____
No _____ Fármaco _____ dosis _____ Tiempo _____
- B. Otros fármacos al momento del ingreso _____
- C. Fecha quirúrgica: _____
- D. Tipo de cirugía: Unilateral _____ o bilateral _____
- E. Tipo de procedimiento quirúrgico: Laparoscopia _____
Abierta _____
- F. Patología: _____

6. COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS Y EVOLUCION POSTOPERATORIA:

- A: Sangrado Si _____ No _____.
- B. Infección de la herida: Si _____ No _____
- C. TVP Si _____ NO _____ TEP SI _____ NO _____
- D. Otra infección _____
- E. Complicaciones de la herida Sangrado SI _____ NO _____
- F. Otra complicación: _____
- G. Días de estancia Hospitalaria _____

7.- SEGUIMIENTO:

Tratamiento después de la cirugía..

- A. Fecha de inicio (después de la cirugía)_____
- B. Fecha de suspensión (después de cirugía)_____
- C. Período utilizado (después de la cirugía):_____

Años de seguimiento desde la
cirugía._____

Fecha de última
consulta_____

Bibliografía.

- 1.- Orth DN. Cushing's syndrome. N Engl J Med: 1995; 332: 791-803.
- 2.--Espinosa de los Monteros, Valdivia-López, Mendoza-Zubieta. Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing. Revista de Endocrinología y Nutrición 2007: Vol. 15, No. 4 pp S3-S12
- 3.- Raff, Findling: A Physiologic. Approach to Diagnosis of Cushing Syndrome; Ann Intern Med 2003; 138: 980-981.
- 4- Meinardi, Wolffenbuttel: Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge: European Journal of Endocrinology 2007: 157: 245–254.
- 5.- Findling, Raff: Cushing's Syndrome: Important Issues in Diagnosis and Management. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91(10): 3746–3753
- 6.- Makras, Toloumis, Papadogias, The diagnosis and differential diagnosis of endogenous Cushing syndrome. HORMONES 2006: 5(4):231-250
- 7.--Nieman,Biller, Findling, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.J Clin Endocrin Metab. March 11, 2008 on line.
- 8.-Tyrrell JB, Findling JW, Aron DC, Fitzgerald PA, Forsham PH. An overnight high-dose dexamethasone suppression test for rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome. Ann Intern Med 1986 Feb;104 (2):180-6.

- 9.- Elamin. Murad. Mullan et al: Accuracy of Diagnostic Tests for Cushing's Syndrome. A Systematic Review and Meta-analyses: J Clin Endocrin Metab. 2008 on line.
- 10.- Biemond P, de Jong FH, Lamberts SW. Continuous dexamethasone infusion for seven hours in patients with the Cushing syndrome. A superior differential diagnostic test. Ann Intern Med: 1990 May 15; 112 (10): 738-42.
- 11.--Tran, Petrovsky: Dexamethasone Infusion Testing in the Diagnosis of Cushing's Syndrome: Endocrine journal 2005; 52 (1) 103-109
- 12.- Ashcraft, Van Harle. Vener. Serum Cortisol Levels in Cushing's Syndrome After Low- and High-Dose Dexamethasone Suppression. Annals of Internal Medicine: 1982;97:21-26.
- 13.- Herrera, Grant, Van Herden. Incidental Discover Adrenal Tumors: An institucional perspective: Surgery: 1991; 110: 1014-21.
- 14.- Fajardo, Montalvo, Velásquez. Correlation Between Radiologic and Pathologic Dimensions of Adrenal Mases. World Journal of Surgery; 2004; 28: 494-497
- 15.- Hallfeldt KK, Mussack T, Trupta A, Hohenbleicher F, Schidbauer S. Laparoscopic lateral adrenalectomy versus open posterior adrenalectomy for the treatment of benign adrenal tumors. Surgical Endoscopy 2003; 17: 264–267
- 16.- Herrera, Torres, Gamino: La adrenalectomía laparoscópica en una institución Mexicana. Revista de Investigación Clínica. 1998; 50; 399-403.

17. - Allolio, Fassnacht: Adrenocortical Carcinoma Clinical Update. The Journal Of Clin End and Met. 2006; 91(6): 2027-2037

18.- Escamilla, Reza- Albarran. Seguimiento del tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Cushing. Tesis Endocrinología; UNAM / INCMNSZ: 2007.

19.- Gil-Cardenas, Herrera, Diaz-Polanco: Nelson's Síndrome After Bilateral Adrenalectomy For Cushing Disease. Surgery 2007; 141: 147-52.

20.- Funahashi H, Tanaka Y, Tobinaga J, et al. Adrenalectomy for treatment of Cushing syndrome: results in 122 patients and long-term follow-up studies. World J Surg. 1996 Sep; 20(7):781-6;

21 - Mishra, Agarwal, Gupta, Outcome of adrenalectomy for Cushing's syndrome: experience from a tertiary care center. World J Surg. 2007 Jul; 31 (7):1425-32

22.-Invitti C, Giraldi FP, De Martin M, Cavaginini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism,1999; 84, 440–448.

23.-Daitch JA, Goldfarb DA, Novick AC: Cleveland Clinic experience with adrenal Cushing's syndrome. J Urol. 1997; 158(6): 2051-5.

24.-Porterfield JR, Thompson GB, Young Jr. Surgery for Cushing's Syndrome: An Historical Review and Recent Ten-year Experience. World J Surg. 2008 Jan 15 on line.