

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**SÍNDROME DE CUSHING ENDÓGENO EN COSTA RICA:
EXPERIENCIA CLÍNICA DEL HOSPITAL MÉXICO EN LOS
ÚLTIMOS 20 AÑOS(MARZO 1993 A MARZO 2013).**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado en Endocrinología
para optar al grado y título de Especialista en
Endocrinología

FRANCIS RUIZ SALAZAR

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2014

Dedicatoria

A mis padres, Delfina Salazar Picado y Marvin Ruiz Montenegro por toda la formación humana que me permitió obtener este sueño.

Agradecimientos

Al Dr. Orlando Gei Guardia, excoordinador de la Unidad de Posgrado de Endocrinología, UCR y al Dr. Alejandro Cob Sánchez, coordinador de la Unidad de Posgrado de Endocrinología, UCR.

A los (a) Coordinadores de la Unidad de Posgrado de Endocrinología en los respectivos hospitales: Dra. Natalia Campos Obando y Dra. Grace Yung Li (Hospital México), Dr. Alejandro Cob Sánchez y Dr. Chih Hao Chen Ku (Hospital San Juan de Dios), Dra. Maricel Quirós Campos (Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia), Dr. Erick Richmond y Dr. Orlando Jaramillo (Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”).

A los Jefes de los Servicios de Endocrinología de los respectivos hospitales: Dr. Ponchner Lechtman (Hospital México), Dr. Eduardo Rodríguez Caldera (Hospital San Juan de Dios), Dr. Baudilio Mora Mora (Hospital Dr. Calderón Guardia) y Dr. Erick Richmond Padilla (Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera”).

A los Asistentes de Endocrinología de los tres hospitales mencionados, por sus enseñanzas y apoyo.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Endocrinología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Endocrinología.”

Cecilia Díaz Oreiro
Decana
Sistema de Estudios de Posgrado



Chih Hao Chen Ku
Director de Tesis



Alejandro Cob Sánchez

Asesor



Grace Yung Li

Asesora



Alejandro Cob Sánchez

Director

Programa de Posgrado en Endocrinología

FRANCIS RUIZ SALAZAR

TABLA DE CONTENIDOS	Páginas
Resumen ejecutivo.	vii a viii
Indice de Tablas	ix
Indice de figuras	x
Abreviaturas.	x
Indice de Anexos	x
Introducción	1 a 35
Justificación	1
Planteamiento del problema.	1
Antecedentes	1
Marco teórico	2 a 25
Introducción.	2
Epidemiología.	3
Etiología.	4
Manifestaciones Clínicas.	9
Diagnóstico	14
Tratamiento	21
Evolución y pronóstico	25
Características del estudio	27 a 29
Tipo, propósito y objeto del estudio.	27
Comparaciones y resultados.	27
Objetivo general y específicos.	27
Universo y muestra.	28
Características de los elementos.	28

Criterios de inclusión y exclusión.	28
Limitaciones del estudio.	29
Materiales y métodos	30 a 37
Fundamento del tipo de estudio.	30
Fundamento del tipo de recolección de datos.	30
Método de Recolección de datos	31
Análisis de datos.	34
Definiciones y terminología.	34
Reporte de conflicto de intereses.	37
Resultados	38 a 53
Diagnóstico.	38
Etiología.	47
Tratamiento	47
Evolución.	49
Estado Actual.	52
Predictores de no curación.	53
Discusión	55 a 62
Conclusiones	63 a 65
Recomendaciones	66 a 69
Bibliografía	70 a 74
Anexos	75 a 77

RESUMEN EJECUTIVO

El síndrome de Cushing endógeno es una endocrinopatía caracterizada por un estado de hipercortisolismo crónico no relacionado con fármacos. Estos niveles elevados de cortisol (hormona efectora del eje adrenal) son los responsables de las manifestaciones de las manifestaciones clínicas donde destacan: fascies pletóricas o en luna llena, jiba dorsocervical, obesidad centripeta, miopatía proximal, atrofia cutánea con desarrollo de estrías violáceas y facilidad para desarrollar equimosis; adicionalmente los niveles elevados de cortisol favorecen el desarrollo o empeoramiento de patologías médicas como la hipertensión y la diabetes mellitus. Dentro de sus causas estas se subdividen en ACTH dependientes y ACTH independientes. De de las causas ACTH dependientes esta la enfermedad de Cushing en la cual un adenoma (lesión tumoral benigna) funcionante de la glándula hipófisis produce en forma autónoma altos niveles de ACTH (corticotropina) la cual es la hormona estimulante de la zona fascicular de las glándulas suprarrenales, con la consecuente sobre estimulación de las células productoras de cortisol que van a liberar cantidades suprafisiológicas de cortisol. En cuanto a su incidencia esta enfermedad es poco frecuente; se ha establecido entre 5 a 25 casos por millón de habitantes por año por lo que para su diagnóstico se requiere una gran sospecha clínica. Otra de las causas ACTH dependiente son los tumores ectópicos productores de ACTH generalmente relacionados con tumores neuroendocrinos pulmonares como el adenocarcinoma bronquial y el carcinomas de células en avena. Usualmente cuando estos pacientes desarrollan el síndrome de Cushing su patología de fondo ya se encuentra en una etapa terminal por lo que pasa subdiagnosticado. Dentro de las causas ACTH independientes

se han descrito el adenoma suprarrenal funcional, la hiperplasia micro y macronodular y el carcinoma suprarrenal.

Para el diagnóstico se requieren inicialmente pruebas de tamizaje las cuales establecerán si el o la paciente es portadora del síndrome de Cushing; dentro de estas se encuentran la cortisolurias de 24 horas, el test de supresión post dexametasona de 1mg y el cortisol salival nocturno. Una vez establecido que el paciente posee un síndrome de Cushing se procede a los estudios de localización que para el caso de la enfermedad de Cushing corresponde al test de supresión con 8-16mg de dexametasona, niveles de ACTH, muestreo de senos petrosos y RMN(resonancia magnetica nuclear).

El tratamiento de primera línea es la intervención quirúrgica transesfenoidal con la cual se busca la remoción del adenoma productor. Desde el punto de vista médico existen fármacos que reducen la síntesis de esteroides como el ketoconazol y el metirapone los cuales inhiben directamente las enzimas encargadas de la producción de cortisol en diferentes puntos de la cascada de síntesis esteroidea, pero estas son opciones no recomendadas a largo plazo por sus efectos adversos asociados como la hepatotoxicidad y ginecomastia.

En Costa Rica a la fecha no se han realizado estudios en esta población por lo que desconocemos sus características, su comportamiento y respuesta a las intervenciones, razón que ha motivado la realización de esta propuesta investigativa. El fin mayor de la investigación es realizar una retroalimentación de nuestra actividad clínica con el fin de mejorar aquellas prácticas en el abordaje de esta población de alta complejidad.

Índice de Tablas

Tabla 1. Resumen sinóptico de los principales medicamentos empleados en el Síndrome de Cushing. **Página 24**

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de los pacientes con Síndrome de Cushing Endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013). **Página 41**

Tabla 3. Distribución de las cortisolurias de 24 horas en los pacientes con Síndrome de Cushing Endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013). **Página 44**

Tabla 4. Etiologías del síndrome de Cushing en los pacientes con Síndrome de Cushing Endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013). **Página 47**

Tabla 5. Cirugía inicial del síndrome de Cushing en los pacientes con Síndrome de Cushing Endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013). **Página 48**

Tabla 6. Recaída a la terapia inicial en pacientes con Síndrome de Cushing Endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013). **Página 51**

Índice de Figuras

Figura No. 1. Distribución etaria de los pacientes con Síndrome de Cushing Endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993 marzo 2013). **Página 39**

Figura No. 2. Distribución del estado ponderal los pacientes con Síndrome de Cushing Endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013). **Página 40**

Figura No 3. Manifestaciones clínicas de los pacientes con Síndrome de Cushing Endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013). **Página 43**

Figura No 4. Mejoría en las manifestaciones clínicas de los pacientes con Síndrome de Cushing Endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013). **Página 50**

Abreviaturas:

ACTH: Hormona Adrenocorticotropa. CRH: Hormona Liberadora de Corticotropina.
DM2: Diabetes Mellitus tipo 2. HTA: Hipertensión Arterial. POMC: Proopiomelanocortina
RMN: Resonancia Magnética Nuclear

Indice de Anexos

Anexo No. 1. Instrumento de recolección de Datos para el estudio Síndrome de Cushing Endógeno en Costa Rica: Experiencia Clínica de los últimos 20 años (Marzo 1993-Marzo 2013) en el Hospital México.

INTRODUCCIÓN

Justificación

Este estudio incluye elementos de índole hospitalario que revisten aspectos de interés en la práctica de la Endocrinología, la Salud Pública y la Gerencia de Servicios de Salud.

El síndrome de Cushing endógeno es una patología endocrinológica que requiere de una alta sospecha clínica para su identificación en especial en los casos tempranos donde el impacto en la salud del paciente es menor. El vertiginoso aumento en la tasa de obesidad con el concomitante incremento en la DM2 incrementa aún más dicha dificultad por el traslape clínico que se puede desarrollar lo que incrementa la necesidad de conocer adecuadamente nuestra población, motivo que estimuló el desarrollo de este estudio.

En Costa Rica no se poseen publicaciones referentes a esta entidad, por lo que esta investigación es pionera.

Planteamiento del Problema

¿Cuáles son las características de los pacientes portadores de síndrome de Cushing endógeno en el hospital México en los últimos 20 años ?

Antecedentes

No hay estudios anteriores realizados en Costa Rica sobre el tema propuesto.

Marco Teórico

El síndrome de Cushing endógeno es una rara enfermedad descrita inicialmente por Harvey Cushing en 1912 en una mujer de 23 años llamada Minnie G. quien consultó por obesidad hirsutismo y amenorrea¹. Años después el Dr. Cushing determinó que un tumor hipofisiario fue el responsable de dicho cuadro y años después se acuñó el nombre de síndrome de Cushing en su honor.

El síndrome de Cushing se define como el grupo de síntomas y signos que ocurren como resultado de la exposición prolongada a niveles inapropiadamente altos de glucocorticoides plasmáticos libres². Al emplear el término glucocorticoide se permite la inclusión de los casos en los cuales el aporte esteroidal es exógeno como son los casos de pacientes con enfermedades autoinmunes quienes requieren de dosis elevadas de esteroides para el control de su enfermedad.

Dentro de la sintomatología clásica se describen los cambios en distribución de la grasa que genera la obesidad centrípeta, la fascies en luna llena, la jiba y la adiposidad supraclavicular; además debido al rápido aumento de peso y atrofia cutánea se desarrollan estrías violáceas y por la fragilidad capilar se desarrollan equimosis con facilidad. El síndrome de Cushing se vincula también con cambios metabólicos nocivos como el desarrollo de diabetes mellitus, hipertensión y dislipidemia.

El estudio de esta enfermedad va dirigido inicialmente a comprobar la sospecha clínica con pruebas de tamizaje como lo son la cortisoluria, la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona, la cortisolemia y/o cortisol salival nocturno. Una vez comprobada la sospecha clínica, la cual siempre debe incluir una cortisoluria, se procede a la realización de los estudios de localización con el fin de determinar la etiología causal de la enfermedad para lo cual se emplean pruebas bioquímicas como una mayor supresión

con dexametasona (8 a 16 mg), niveles de ACTH, CRH y las imágenes correspondientes según la orientación bioquímica. Con el establecimiento de la etiología es cuando se puede definir la terapéutica que resolverá o controlará la enfermedad siendo ésta usualmente quirúrgica.

La presente revisión se enfocará en los síndromes de Cushing endógenos, es decir aquellos cuya causa sea de origen hipofisiario, adrenal o ectópico abordando desde la epidemiología actual, características clínicas, abordaje diagnóstico manejo inicial y definitivo hasta el seguimiento de su historia natural.

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología del síndrome de Cushing ha sido muy difícil de determinar debido al gran subdiagnóstico existente principalmente con los casos exógenos y ectópicos; el primero por falta de registro y el segundo porque generalmente la enfermedad primaria avanza de tal forma que el paciente fallece antes de establecer el diagnóstico². Por ejemplo se ha reportado que más de 10 millones de norteamericanos emplean dosis elevadas de esteroides pero la incidencia reportada de síndrome de Cushing es significativamente menor. Por otro lado dado la incidencia de carcinoma de células pequeñas de pulmón actual (30,000 casos al año) se espera una incidencia aproximada de Síndrome de Cushing ectópico de 300 nuevos casos, situación que tampoco ocurre³. Excluyendo los casos exógenos las causas del síndrome de Cushing pueden dividirse en los siguientes grupos de desórdenes: hipofisarios 68%, adrenales 17% y ectópicos 15%⁴. En un estudio publicado en 2001 en Dinamarca se determinó que la incidencia de Enfermedad de Cushing osciló entre 1.2 a 1.7 casos por millón de habitantes por año lo cual correspondió al 60% de los casos de hipercortisolismo encontrados en el período de 10 años que abarcó el estudio; el 22.3% correspondió a

adenomas benignos adrenales, el 6.6% a carcinomas adrenales, el 9.6% a carcinomas no adrenales o ectópicos⁵. Otro estudio determinó que la prevalencia de la enfermedad de Cushing era de 39.1 casos por millón de habitantes mientras que la incidencia fue similar con el estudio previo para un estimado de 2.4 casos por millón de habitantes por año⁶. En cuanto a la distribución por sexo se ha visto que el síndrome de Cushing hipofisiario y adrenal es cuatro veces más frecuente en mujeres que en hombres mientras que el ectópico es más frecuente en hombres².

ETIOLOGÍA

El síndrome de Cushing endógeno se ha dividido clásicamente en dos grandes grupos según su dependencia al estímulo de ACTH, por lo que se tiene al síndrome de Cushing ACTH dependiente y al síndrome de Cushing ACTH independiente; como se mencionó previamente la enfermedad de Cushing es la más frecuente de todas haciendo a las causas ACTH dependientes el diagnóstico a descartar.

Causas Acth Dependientes

Enfermedad de Cushing

Inicialmente descrita por Harvey Cushing en 1912 es el resultado de un adenoma hipofisiario funcionante productor de ACTH. Posee una prevalencia como ya se mencionó^{5,6} de 39.1 casos por millón y una incidencia que oscila entre 1.2 y 2,4 casos por millón de habitantes por año⁴. A pesar de que al momento del diagnóstico la presencia del adenoma hipofisiario es el hallazgo más frecuente existe aún debate ante la posibilidad de un origen hipotalámico² debido a la alta tasa de recurrencia postquirúrgica, utilidad de fármacos de acción central, pérdida del ritmo circadiano entre otros. La realidad es que en el 85 a 90% de los casos la enfermedad de Cushing es causada por el desarrollo monoclonal de un adenoma hipofisiario, la gran mayoría de

veces un microadenoma que incluso no logra visualizarse por imágenes aunque en el 5 a 10% de los casos la presentación puede corresponder a un macroadenoma. Se ha descrito como un raro hallazgo la presencia de hiperplasia difusa de las células corticotropas como causal de la enfermedad.

En la fisiopatología de estos adenomas se ha visto que sobre expresan el receptor tipo 1 de CRH aunque se desconoce su trascendencia en la enfermedad de Cushing ya que los niveles de CRH se encuentran suprimidos⁷. En cuanto al ACTH es la amplitud e intensidad de la secreción los que se encuentran elevados mas no su frecuencia con lo que se da la pérdida del ritmo circadiano característico de la enfermedad⁸. Por otro lado la sincronía entre niveles de ACTH y cortisol se encuentra igualmente afectada por la pérdida de inhibición de CRH y la relativa insensibilidad al cortisol⁹. El estímulo crónico de niveles suprafisiológicos de ACTH favorece la hiperplasia bilateral con el consecuente hipercortisolismo.

El dinamismo hormonal del adenoma demuestra que existe un feedback tanto para niveles altos como bajos de cortisol con cierto grado de resistencia específico para el hipercortisolismo comportándose el eje como si tuviese un punto de equilibrio más alto. Este comportamiento tiene su traducción en la clínica ya que permite la utilización de pruebas como la supresión con dexametasona para diferenciar de la secreción ectópica donde el grado de resistencia es significativamente mayor¹⁰. Como consecuencia de la hiperestimulación crónica del ACTH sobre las adrenales ocurre una hiperplasia paulatina que hace que los niveles de cortisol sean mayores ante un mismo estímulo, lo cual por un lado favorece el hipercortisolismo con sus consecuencias clínicas pero por otro genera un nivel de cortisol lo suficientemente alto para restringir al ACTH al grado inclusive de autosupresión. Este fenómeno es especialmente cierto para los casos en

los cuales existe una hiperplasia adrenal macronodular severa donde los niveles de ACTH no exceden los 15 pg/dL favoreciendo la errónea idea de que se trate de una causa ACTH independiente^{11,12}. A pesar de lo anterior no se ha descrito en la literatura que estos pacientes evolucionen hacia una enfermedad ACTH independiente¹³.

Síndrome de Cushing Ectópico

Es responsable del 15% de los casos y su escenario clínico se divide en los relacionados con tumores altamente malignos como el carcinoma bronquial de células pequeñas y en aquellos vinculados con tumores más indolentes como los carcinoides bronquiales, pancreáticos y tímicos². La prevalencia global del síndrome de Cushing ectópico es de alrededor de 1 caso por millón de habitantes¹³. Del total de casos se cree que cerca del 20% corresponden a tumores carcinoides dejando el 80% restante a los tumores altamente malignos dentro de los cuales el carcinoma bronquial de células pequeñas es el responsable del 50% de los casos.

El curso clínico de los pacientes con síndrome de Cushing ectópico se diferencia de la enfermedad de Cushing en que la velocidad de aparición de los síntomas es muy rápida, contexto de pocas semanas, con niveles desproporcionadamente altos de POMC por lo que los pacientes inicialmente semejan más una enfermedad de Addison con la presencia de hiperpigmentación, pérdida de peso, miopatía y alcalosis hipocaliémica; además de la clara evidencia de una enfermedad maligna lo cual hace el diagnóstico más sencillo. El problema realmente se vincula con los tumores carcinoides los cuales llevan una historia natural más larvada, con células más diferenciadas que pueden simular una enfermedad de Cushing por la respuesta bioquímica¹⁴. El síndrome de Cushing ectópico es la causa más comúnmente subdiagnosticada de las diferentes

etiologías de esta enfermedad¹⁵. En cuanto a la dinámica bioquímica se ha determinado que los tumores ectópicos producen POMC aberrantes que pueden ser largas o cortas, estas últimas no tienen la capacidad de desarrollar el síndrome de Cushing(de ahí que solo el 0,5 a 1% de todos los tumores pulmonares de células pequeñas se asocian con este síndrome). De los casos donde se producen cantidades altas de POMC largas estas son procesadas por las endoproteasas pituitarias en precursores de ACTH. A diferencia de la enfermedad de Cushing estos tumores carecen del retrocontrol negativo de los glucocorticoides debido a defectos en sus receptores o vías de señalización pero esta situación no siempre ocurre por lo que en ocasiones hace difícil diferenciarlos de los casos centrales².

Síndrome de Cushing asociado CRH ectópico

El síndrome de CRH ectópico es una causa muy rara de síndrome de Cushing representando menos del 1% de las causas ACTH dependientes. Se encuentra muy vinculado con tumores medulares de tiroides, próstata y carcinoides bronquiales. Es clínicamente indistinguible del síndrome ACTH ectópico y muchas veces tienden a ser cosecretores CRH/ACTH^{2,15}. Cuando se han realizado estudios histológicos a nivel pituitario se ha documentado hiperplasia de células corticotropas mas no adenomas. En muchas ocasiones se ha documentado que los casos inicialmente considerados ACTH ectópicos que suprimían con dosis altas de dexametasona eran en realidad coproductores CRH/ACTH y que el componente CRH era el responsable de dicha supresión.

Causas Acth Independientes

Adenoma Adrenal

El adenoma adrenal es una lesión benigna, de desarrollo monoclonal que es responsable del 10-15% de los casos de síndrome de Cushing y es la causa más frecuente ACTH independiente¹⁶. Estas lesiones se caracterizan por la producción eficiente de cortisol por lo que por cada gramo produce más cortisol que en la glándula normal circundante. Debido a la autonomía de estas lesiones los niveles de ACTH suelen estar abatidos por lo que andrógenos como la DHEAS están en niveles bajos aunque en ocasiones no suele ocurrir. Los adenomas adrenales productores de cortisol pueden a su vez cosecretar grandes cantidades de andrógenos debido a un aumento de los niveles de actividad de la 17,20 liasa de las CYP17¹⁷, esto explica el desarrollo de hirsutismo en las mujeres portadoras de la enfermedad, situación inusual en los pacientes con adenomas productores puros de cortisol. El curso clínico de esta enfermedad tiende a ser insidioso lo cual lo diferencia de los adenocarcinomas suprarrenales.

Adenocarcinoma Suprarenal.

Es el responsable de aproximadamente un 5% de las causas de síndrome de Cushing endógeno² y se caracteriza por ser una masa de rápido crecimiento y tórpida evolución que lleva a la muerte del paciente en pocos meses. A diferencia del adenoma estos tumores tienden a ser muy ineficientes en la producción de esteroides pero debido al gran tamaño que desarrollan con rapidez tienden a producir valores elevados. A pesar de los niveles de aldosterona tienden a ser bajos en sangre se ha documentado niveles muy elevados de sus precursores en orina lo que refleja la ineficiencia del tumor en producir en posible relación con el grado de mutaciones presentes en el mismo.

Enfermedad Nodular Adrenal Pigmentaria Primaria

Existen alrededor de 100 casos publicados de un síndrome de Cushing ACTH independiente en relación con pequeños nódulos bilaterales de entre 2 y 4mm pigmentados al corte con atrofia circundante del tejido adrenal normal. Este padecimiento se presenta con la clínica clásica de un síndrome de Cushing en pacientes usualmente menores de 30 años, de ellos el 50% en menores de 15 años en los cuales la adrenalectomía bilateral es curativa¹⁸. Esta enfermedad tiene una presentación esporádica pero también puede ser parte de un síndrome familiar conocido como complejo de Carney caracterizado principalmente por lesiones en piel, mixomas cardiacos, fibroadenomas en mama y testículo y la enfermedad nodular pigmentaria adrenal¹⁹.

Hiperplasia Macronodular Bilateral Acth Independiente

Este raro síndrome se caracteriza por el hallazgo de glándulas adrenales desde los 24 hasta más de 500g de peso caracterizadas por presentar nódulos de más de 5 mm sin pigmentación alguna; las características de dichos nódulos son completamente benignas y a diferencia de la hiperplasia nodular pigmentada el resto de la glándula internodular se encuentra hipertrofiada²⁰. Su etiología se vincula con el desarrollo de receptores aberrantes que permiten la estimulación de la glándula ante ligandos atípicos como el polipéptido gástrico inhibitorio, vasopresina, serotonina, agonistas beta adrenérgicos, LH, entre otros².

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE CUSHING

El síndrome de Cushing independientemente de su etiología se caracteriza por una serie de manifestaciones que son el resultado del exceso de glucocorticoides en el

organismo. Si bien existen manifestaciones muy evidentes, éstas no siempre están presentes haciendo el diagnóstico todo un reto. El grado de severidad de estas manifestaciones depende de factores que siempre deben ser tomados en cuenta tales como la edad, ya que las manifestaciones pueden ser menos severas en menores de 50 años y el tiempo de evolución al momento del diagnóstico²¹.

Obesidad Progresiva

Es por mucho el hallazgo más frecuente en el síndrome de Cushing y se caracteriza clásicamente por ser de distribución central, aunque algunos autores afirman que la obesidad generalizada también debe considerarse como válida, especialmente en adultos²². La obesidad del síndrome de Cushing usualmente envuelve la cara, el cuello, tronco y abdomen y desde un ámbito interno el mediastino y canal medular lo cual explica los casos donde se desarrolla déficit neurológico²³.

A nivel facial la grasa se acumula principalmente en las mejillas y fosa temporal dando la llamativa fascie de luna llena donde al evaluar al paciente de frente puede perderse la visualización de las orejas. El exceso de grasa retrocervical da la conocida jiba que junto con el relleno de las fosas supraclaviculares dan un aspecto de cuello corto y grueso al paciente.

Cambios Dermatológicos

Atrofia cutánea: El hipercortisolismo genera adelgazamiento de la piel además de separación y exposición de la vasculatura subcutánea. Estos cambios pueden observarse por ejemplo con las arrugas que se generan en el dorso de la mano lo cual da un aspecto descrito de “papel de cigarrillo” lo cual se conoce como el signo de

Liddle. A nivel facial dicho adelgazamiento es responsable de la coloración pletórica que puede confundirse con los cambios de la policitemia². La atrofia genera que en casos severos la piel se despegue con traumas menores que las heridas tardan en sanar y que las incisiones quirúrgicas hagan dehiscencia.

Facilidad de Equimosis: son el resultado de la pérdida del tejido conectivo subcutáneo debido a los efectos catabólicos de los glucocorticoides. Esto favorece que traumas menores, incluso no recordados desarrollen llamativas equimosis. Los sitios de venopunción son otras de las áreas donde se manifiesta esto.

Estrías: Ocurren por la combinación del estiramiento de la piel por el acúmulo de grasa y la atrofia cutánea; ambas situaciones que ocurren en forma simultánea. Las estrías se caracterizan por presentar una coloración rojiza-purpúrea y ser anchas(alrededor de 2 cm); su distribución más habitual es a nivel del abdomen inferior pero pueden observarse a nivel de caderas, glúteos, cara interna de piernas y brazos, mamas y axilas²⁴. El desarrollo de estrías es más común en los pacientes jóvenes que en los ancianos.

Hiperpigmentación: Los niveles de ACTH elevados son el reflejo de la elevación concomitante de la MSH (Hormona estimulante de los melanocitos), hormona encargada de la pigmentación de la piel y cosecretada con ACTH via su precursor POMC. Es raro observar hiperpigmentación en los síndromes de Cushing pero cuando está presente usualmente se relaciona con tumores ectópicos productores de ACTH, luego puede vincularse con tumores hipofisarios con altos niveles de ACTH y definitivamente no se observan en los pacientes con causas adrenales primarias como el adenoma suprarrenal.

Pérdida y Debilidad Muscular

La pérdida de la masa muscular es consecuencia del efecto catabólico de los glucocorticoides lo cual traduce debilidad muscular principalmente a nivel proximal de piernas y cintura escapular. La atrofia es también evidente a nivel de brazos y clínicamente se manifiesta por la limitación o incapacidad de levantarse de una silla profunda, subirse a un autobús o escalar peldaños grandes. Ocasionalmente la hipocalcemia asociada por el exceso de mineralocorticoides puede empeorar el cuadro.

Irregularidades Menstruales

Se ha descrito que el hipercortisolismo genera un hipogonadismo hipogonadotrófico que favorece las irregularidades descritas; la amenorrea u oligomenorrea son los hallazgos más frecuentes y pueden estar hasta en el 80% de los casos. El grado de afección correlaciona con los niveles de cortisol mas no con los de andrógenos²⁵.

Hiperandrogenismo

La glándula suprarrenal es el principal productor de andrógenos en la mujer a diferencia del hombre que son los testículos; es por ello que son las mujeres las que están expuestas a estas manifestaciones. El hiperandrogenismo tiende a ser más marcado en los casos de carcinoma adrenal debido a la ineficiencia de estos tumores de convertir el colesterol en cortisol dejando muchos precursores que se desvían a la producción de andrógenos. El hirsutismo en los casos no relacionados con carcinoma adrenal tiende a ser leve principalmente en barbilla, bigote y patillas. Se puede observar a su vez piel aceitosa y la presencia de acné. El aumento en la libido es otra de las manifestaciones. La virilización es muy rara.

Alteraciones Psicológicas

Están presentes hasta en un 50% de los casos independientemente de la causa siendo la depresión y la letargia las manifestaciones más comunes pero la agitación y la psicosis abierta se han descrito también. Otras manifestaciones relacionadas son la irritabilidad, disfunción cognitiva inespecífica, insomnio y otros trastornos del sueño. Estas manifestaciones generan una gran limitación a la calidad de vida pero son de las primeras en mejorar una vez que se ha controlado la enfermedad².

MANIFESTACIONES METABÓLICAS

Si bien es cierto que los signos y síntomas previamente descritos son herramienta suficiente para levantar la sospecha del síndrome de Cushing existen casos como el síndrome de Cushing subclínico o el Cushing cíclico donde dichas manifestaciones pueden no estar presentes retrasando gravemente el diagnóstico. En muchos de estos casos, al valorarlos en retrospectiva, fueron las manifestaciones metabólicas los primeros hallazgos por lo que su reconocimiento es fundamental en la valoración de casos sospechosos de síndrome de Cushing. La diabetes mellitus es una de las patologías que se encuentra en gran relación, especialmente aquellos casos donde su control ha demostrado ser difícil o de rápida evolución por lo que siempre debemos valorar por síndrome de Cushing a esta población específica de diabéticos. La hipertensión arterial es otra de las patologías muy relacionadas con el síndrome de Cushing que de igual forma que la diabetes, pero no en forma exclusiva, se tiende a sospechar en aquellos casos de difícil control o resistentes al tratamiento o en pacientes jóvenes donde no se espera aún dicha patología. La osteoporosis es otra de las patologías que pueden ser ocasionadas por el hipercortisolismo por lo que todo

paciente con este diagnóstico identificado en una población no añosa deberá de tamizarse por síndrome de Cushing. La dislipidemia también es otra enfermedad ocasionada por el hipercortisolismo.

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE CUSHING

Para establecer las posibles causas del hipercortisolismo se requieren de una serie de pruebas que en una primera etapa van a confirmar la presencia del síndrome de Cushing y en una segunda etapa van a localizar el origen de la lesión. La confirmación del síndrome de Cushing es necesaria ya que existen otras entidades que simulan esta condición como lo es el pseudo-Cushing o el hipercortisolismo fisiológico. Dentro de las causas más conocidas se encuentran los estados de estrés agudo como los que ocurren en las infecciones bacterianas severas tipo shock séptico. Los pacientes con obesidad severa en especial aquellos con predominancia de la grasa visceral y portadores de ovarios poliquísticos también cursan con hipercortisolismo no relacionado con síndrome de Cushing; los pacientes portadores de trastornos emocionales en especial la depresión mayor se ha observado que hay una hiperactivación del eje que hace simular el síndrome de Cushing. En raras ocasiones el alcoholismo crónico se ha relacionado con pseudo-cushing.

Primera Etapa: Tamizaje.

Las pruebas para determinar si un paciente tiene un síndrome de Cushing o no deben de caracterizarse por ser altamente sensibles, aunque esto signifique que posteriormente se vayan a descartar con pruebas más específicas tal como lo plantea las guías de la Endocrine Society²⁶.

Existen 3 pruebas consideradas de primera línea en el tamizaje del síndrome de Cushing: Cortisoluria de 24 horas, el cortisol salival y el test de supresión post 1 mg de dexametasona. Las guías actuales recomiendan al menos 2 pruebas de primera línea, de las cuales siempre se debe incluir una cortisoluria, inequívocamente positivas para establecer el diagnóstico²⁶.

Cortisoluria De 24 Horas.

La cortisoluria de 24 horas es una determinación que permite un índice directo y confiable de la secreción de cortisol²⁷. La cortisoluria realiza una medición sobre el cortisol libre, excluyendo por tanto al fijado a la proteína fijadora de cortisol y otras proteínas como la albúmina. La reproducibilidad y eficacia de esta prueba dependen de dos factores primordiales: una toma adecuada y un laboratorio de calidad. En cuanto a la efectividad de su desempeño un metanálisis con revisión sistemática que incluyó 14 estudios con cerca de 614 casos de síndrome de Cushing y 5226 pacientes sanos demostró un adecuado desempeño²⁸. Otro estudio con 195 pacientes con síndrome de Cushing determinó una sensibilidad de un 88%²⁹. Como se mencionó previamente para que las pruebas de primera línea sean válidas deben de ser inequívocas lo cual significa en el caso de la cortisoluria un valor al menos 3 veces sobre el límite superior del rango del laboratorio. Si los niveles caen en valores catalogados como zona gris deberá de valorarse con pruebas adicionales según el grado de sospecha clínica; por ejemplo en un estudio de 426 pacientes con síndrome de Cushing el 47% de las enfermedades de Cushing, el 31% de los adenomas y el 21% de los ectópicos tuvieron al menos 1 cortisoluria en zona gris³⁰. Es importante recalcar el concepto de que dentro de las pruebas de tamizaje siempre se debe incluir una cortisoluria; si al definir un tamizaje

positivo por síndrome de Cushing se emplearon algunas de las otras pruebas de primera línea en la etapa confirmatoria se deberá incluir la cortisoluria antes de proceder a la localización.

Test Supresión Con 1mg De Dexametasona.

El test de supresión con dexametasona se basa en el principio de administrar un esteroide exógeno como la dexametasona la cual va a sustituir, sin interferir con la medición del cortisol sérico, el efecto del cortisol en la supresión del ACTH hipofisiario y con ello la producción endógena del mismo³¹. Al igual que la cortisoluria es una prueba de tamizaje para diferenciar al síndrome de Cushing de todas aquellas causas que puedan simular dicha enfermedad. La dinámica requiere de la administración de 1 mg de dexametasona a las 11pm con la subsecuente toma de cortisol sérico a las 8am del día siguiente. Se considera una respuesta fisiológica la supresión del cortisol a menos de 1,8 ug/dL y por tanto niveles superiores a estos establecen la sospecha del síndrome de Cushing. Esta prueba al igual que las previas requieren respaldo con otra prueba de primera línea. No se recomienda el test con supresión por dexametasona en aquellos casos donde hayan condiciones que alteren los niveles de la proteína fijadora de cortisol como lo es el caso de los anticonceptivos orales³². En cuanto a la precisión de esta prueba un metaanálisis de 14 estudios con 259 casos confirmados de síndrome de Cushing y 5305 controles demostró un desempeño eficaz con un LR(likelihood ratio por sus siglas en inglés) de 16.4 para un resultado anormal y 0.06 para un resultado normal²⁸. Se recomienda siempre la medición de los niveles de dexametasona en especial de los casos donde no hubo supresibilidad y la sospecha es baja ya que puede haber

existido una técnica inadecuada o el paciente ser un metabolizador rápido de la dexametasona³³.

Cortisol Salival Nocturno

El principio fisiopatológico de esta prueba está basado en el hecho de que los pacientes con pseudocushing no poseen alteración del ritmo circadiano del cortisol; situación que sí ocurre con los pacientes portadores de síndrome de Cushing. Fisiológicamente en la noche los niveles de cortisol caen en su nadir por lo que niveles elevados en dicho momento sugieren el síndrome de Cushing. El empleo del cortisol salival posee la ventaja sobre el cortisol sérico de que se omite el estrés de la toma de muestra que podría elevar los niveles de cortisol, además de no ser invasivo es fácil de recolectar y la muestra se mantiene estable por varios días lo que la hace muy útil especialmente cuando se sospecha un Cushing subclínico³⁴. En el metaanálisis descrito previamente²⁸ se determinó que el desempeño de la prueba fue bastante adecuado (con un LR de 9.5 para un resultado anormal y 0.09 para un resultado normal) según los 6 estudios donde se evaluaron 136 pacientes con síndrome de Cushing. No existe un corte específico debido a que estos dependen de los laboratorios donde se realizan.

Existen otras pruebas de tamizaje que actualmente están en desuso debido a su poca confiabilidad o impracticidad como lo son la toma del cortisol sérico nocturno donde se debe tener internado al paciente al igual que para la determinación del ritmo de cortisol sérico. Otras pruebas previamente utilizadas eran el test de naloxone y el test tolerancia a la insulina.

Segunda Etapa: Confirmación.

En esta etapa se debe de corroborar el tamizaje positivo por síndrome de Cushing para lo cual se requerirá de una cortisoluria adicional o inicial si no se tomó en la etapa de tamizaje. Su positividad es mandatoria para pasar a la tercera etapa.

Tercera Etapa: Pruebas De Localización.

Una vez que la sospecha clínica del síndrome de Cushing es confirmada con las pruebas de tamizaje se debe de establecer cuál es la causa del mismo y es donde las pruebas de localización son empleadas. La gran división que se debe hacer es si el síndrome de Cushing es ACTH dependiente o ACTH independiente por lo que la primera prueba que debemos medir es el ACTH.

ACTH Plásmatico

Los niveles de ACTH plásmatico oscilan entre 10-60 pg/mL⁵⁵ según el momento del día ya que poseen un ritmo circadiano congruente con el cortisol siendo los niveles más altos en la mañana y descendiendo durante día hasta niveles menores de 5 pg/mL 1 hora después de dormir³⁵. Aunque el momento idóneo para la toma de la muestra es alrededor de las 11pm en la práctica esto no es necesario ya que el ritmo circadiano en estos pacientes está alterado. En cuanto a sus determinaciones se considera un valor menor a 5 pg/mL como concluyente de que el hipercortisolismo es ACTH independiente y en el otro extremo valores mayores de 20 pg/mL se consideran como ACTH dependiente. En los casos donde los valores rondan entre 5-20 pg/mL se consideran indeterminados aunque la gran mayoría van a corresponder a casos ACTH dependientes; el uso de pruebas complementarias como el test de CRH ayuda en la diferenciación. El ACTH se ha relacionado proporcionalmente con el tamaño de la

lesión³⁶. Por ejemplo en una serie con 18 macroadenomas secretores de ACTH y 183 microadenomas secretores de ACTH se determinó que el promedio de los niveles de ACTH basal en los macroadenomas fue de 135,8 pg/mL vs 45 pg/mL en los microadenomas.

Una vez hecha la diferencia los pacientes con síndromes de Cushing ACTH independientes son sometidos a estudios de imágenes con tomografía sobre las adrenales para determinar si se trata de un adenoma, hiperplasia o un carcinoma y según la causa proceder a la resolución quirúrgica respectiva. Cuando el paciente posee una causa ACTH dependiente se deben ampliar los estudios para definir si se trata de una causa central o periférica con los test de altas dosis de dexametasona, test de estimulación de CRH y el muestreo de senos petrosos.

Prueba Con Dosis Altas De Dexametasona

El principio de esta prueba se basa en la relativa resistencia que poseen los adenomas hipofisarios productores de ACTH a la contraregulación negativa de los esteroides que con dosis elevadas puede ser vencida; mientras que la mayoría de tumores no hipofisarios manifiestan una resistencia total marcando así la diferencia. En esta prueba se emplean 8 y hasta 16mg de dexametasona a las 11pm con la determinación del cortisol a las 8am del día siguiente. La gran mayoría de pacientes con síndrome de Cushing central suprimen dicho cortisol a niveles menores de 5 mcg/dL; otra estrategia empleada es determinar el porcentaje de reducción donde porcentajes mayores a 50-69% son considerados esperables en el contexto de una enfermedad de Cushing³⁷.

Prueba De Estimulación Con CRH.

Esta prueba es una herramienta que permite diferenciar los pacientes con hipercortisolismo ACTH dependiente en centrales o ectópicos. Su principio se basa en que los pacientes con enfermedad de Cushing son capaces de responder al estímulo de CRH elevando sus niveles de ACTH y cortisol bajo el concepto de indemnidad del eje en el sentido anterógrado CRH-ACTH-CORTISOL; en contraparte, los casos de tumores ectópicos productores de ACTH y lesiones adrenales primarias la respuesta va a estar limitada por la supresión existente de la secreción de ACTH debido a la producción ectópica del mismo o bloqueo por niveles altos de cortisol autónomos. Esta prueba por tanto permite diferenciar la enfermedad de Cushing de las otras causas de síndrome de Cushing.es especialmente útil en los casos donde los niveles de ACTH basales se encuentran en una zona gris (5-20 pg/mL)³⁸.

Muestreo Senos Petrosos Inferiores

Debido a la limitación en la precisión diagnóstica que ocurre en algunos casos la cateterización de los senos petrosos inferiores es un procedimiento que directamente permite diferenciar entre una enfermedad de Cushing y un tumor ectópico productor de ACTH. La hipófisis drena en el seno petroso inferior vía seno cavernoso.

En la técnica de este procedimiento se coloca un catéter a nivel de la femoral o yugular interna hasta el seno petroso y se realizan las mediciones de ACTH a dicho nivel concomitantemente con una medición periférica para obtener una relación antes y después de la administración de CRH. Un gradiente mayor a 2 previo a CRH o mayor a 3 post CRH establece que la producción de ACTH es hipofisiaria y que se trata de una enfermedad de Cushing. Una vez tomadas las muestras se debe de realizar una medición de prolactina(tomada en forma concomitante con las muestras séricas de

ACTH) y/o venografía para confirmar que el catéter se colocó en el sitio indicado ya que de lo contrario por el efecto de dilución la prueba se consideraría inefectiva³⁹.

La precisión de esta prueba es bastante efectiva; en un análisis de 14 estudios se determinó que 759 de 800 casos con enfermedad de Cushing demostrada la prueba fue acertada para una sensibilidad de 95% y que en 115 de 124 casos de lesiones sospechosas o confirmadas como ectópicas la prueba identificó correctamente para una especificidad de 93%⁴⁰.

TRATAMIENTO

El manejo del síndrome de Cushing se orienta a las siguientes metas: revertir las manifestaciones clínicas al reducir los niveles de cortisol a valores normales, erradicar el tumor responsable de la enfermedad, evitar la dependencia permanente de medicamentos y evitar el déficit hormonal colateral; sin embargo uno o más de los últimos puntos tienden a ser sacrificados en pro de lograr el primero.

Enfermedad de Cushing

La cirugía transesfenoidal del adenoma es al momento el gold estándar en el manejo de los casos donde un microadenoma circunscrito es identificado previo a la cirugía; en el resto de los casos y cuando no existe deseo de fertilidad una resección subtotal de la hipófisis es el procedimiento recomendado⁴¹. La limitación con dicho procedimiento es que a mayor extensión de la cirugía mayor riesgo de hipopituitarismo por lo que esta decisión debe de tomarse en conjunto con el endocrinólogo, neurocirujano y el paciente. La tasa de éxito en manos experimentadas oscila entre el 70 y 80% pero a largo plazo puede disminuir entre un 60-70%. Las complicaciones asociadas a este procedimiento

incluyen la diabetes insípida que en al menos 1 reporte se describe hasta en un 22% de forma transitoria, siendo este porcentaje significativamente menor para los casos permanentes y va íntimamente relacionado con la extensión de la cirugía⁴⁶. Con respecto a otras complicaciones como la trombosis y la infección esta fue reportada en un estudio unicéntrico como 4 y 1 casos respectivamente entre 103 pacientes operados⁴⁷.

La radioterapia es una alternativa en aquellos pacientes en quienes contemplan la fertilidad, el tumor no es evidente en imágenes, tienen condiciones médicas que contraindican la cirugía o en quienes no respondieron a ésta. Se ha observado que el acelerador lineal corrige el hipercortisolismo hasta en un 85% de los casos posteriores a la cirugía⁴². El beneficio máximo de esta terapia tiende a verse entre los 6 y 12 meses pero puede tardar 2 a 3 años período durante el cual debe de mantenerse con inhibidores de la esteroidogénesis. Dentro de sus posibles efectos adversos se ha descrito el hipopituitarismo; reportes indican que cerca del 5% desarrollan déficit clínico de hormona de crecimiento y/o hipotiroidismo lo cual puede ocurrir años posteriores a la radioterapia. Los pacientes que recibieron dicha terapia posterior a una cirugía transesfenoidal poseen incluso mayor riesgo; se menciona que entre un 47-53% de estos pacientes desarrollan déficit de hormona de crecimiento y un 33% desarrollan más de un déficit hipofisiario⁴⁸. Existe controversia sobre la posibilidad de muerte por enfermedad cerebrovascular asociada a radioterapia debido a la divergencia de resultados en los diferentes estudios publicados al igual que con las posibilidades de segunda neoplasia en estos pacientes.

La adrenalectomía total bilateral es el último recurso para el control de la hipercortisolemia en los casos con enfermedad de Cushing o síndrome de Cushing

ectópico, generando una curación final posterior a la cual quedará con sustitución permanente gluco y mineralocorticoide. En una serie de casos la adrenalectomía laparoscópica fue una medida exitosa en 42 casos con síndrome de Cushing que no resolvieron con cirugía o radioterapia⁴³. Su complicación más importante en los pacientes con una patología ACTH dependiente es el síndrome de Nelson, resultado de la pérdida del efecto supresivo del cortisol sobre las células corticotropas. Debido a las diversas definiciones entre investigadores se desconoce su prevalencia actual aunque se ha descrito desde valores de un 8% hasta cercanos a un 40%.

Tumores ectópicos, síndromes de CRH y tumores primarios adrenales.

En estos casos la recomendación es la remoción del tumor primario para lograr erradicar la fuente de ACTH y controlar así el hipercortisolismo. En un reporte por ejemplo se documentó la curación en 28 de los 34 casos de tumores carcinoides pulmonares⁴⁴. Esta posibilidad se limita cuando la enfermedad es metastásica o irresecable dejando como única opción la terapia farmacológica o la adrenalectomía bilateral. El pronóstico en estos casos está definido por la evolución y tipo de tumor así como por la severidad del hipercortisolismo. La mayoría de pacientes con enfermedad metastásica al año han fallecido; esto principalmente con los tumores de células pequeñas pulmonares, los medulares de tiroides y los gastrinomas.

Farmacología disponible

Esta puede emplearse cuando: La cirugía esta contraindicada; como preparación y control del hipercortisolismo mientras se realiza la cirugía; cuando persiste el hipercortisolismo posterior a la cirugía o a la espera de la respuesta a la irradiación.

Existen los inhibidores enzimáticos del cortisol como lo es el ketoconazol, metirapone, fluconazol y etomidato que actúan en diferentes niveles y se emplean principalmente en los casos ACTH dependientes. Se puede emplear su combinación para generar sinergia y minimizar los efectos adversos.

Existen también agentes adrenolíticos como el mitotano que generan una adrenalectomía farmacológica; su uso es casi exclusivo de los casos de carcinoma adrenal y su uso se limita a pocos meses. El mifepristone (anti progestágeno abortivo que en altas dosis actúa como antagonista del receptor de glucocorticoides) y el pasireótido (agonista de somatostatina que bloquea la liberación de ACTH al tener alta afinidad por el receptor de somatostatina tipo 5) son otras de las alternativas terapéuticas aprobadas para el manejo médico del síndrome de Cushing. En la tabla 1 se resumen las principales características y efectos adversos de los diferentes medicamentos.

Tabla 1. Resumen sinóptico de los principales medicamentos empleados en el Síndrome de Cushing.

Agente	Categoría	Mecanismo de acción	Dosis	Efectos secundarios
Ketoconazol	Inhibidor enzimático	inhibición de <i>CYP11A1</i> y <i>CYP11B1</i>	200 a 400 mg TID. Max 1200mg diarios	Hipogonadismo, ginecomastia, hepatotoxicidad.
Metirapone	Inhibidor enzimático	Inhibición de la 11-beta-hidroxilasa	500 to 750 mg TID o QID. Max 4g.	Hirsutismo, retención sal, hipertensión
Etomidato	Inhibidor	Inhibición de	0.3 mg/kg por	Sedación.

	enzimático	<i>CYP11B1</i> y a altas dosis también inhibe el <i>CYP11A1</i> .	hora IV *única opción endovenosa.	
Mitotano	Adrenalítico	inhibición de <i>CYP11A1</i> y <i>CYP11B1</i> . Efecto citotóxico adrenal.	500 mg TID; dosis máxima: 3 g TID.	Anorexia, náuseas, vómitos, confusión, ataxia y vertigo
Mifepristone	Inhibidor receptor glucocorticoide	Inhibir el receptor glucocorticoide	300 mg al día, dosis máxima: 1200 mg.	Abortivo, depresión, síntomas gastrointestinales.
Pasireotido	Análogo somatostatina	Inhibición de SRS-5	0.6 mg SC BID Dosis máxima 0.9 mg BID	Cefalea, hiperglicemia, síntomas gastrointestinales

EVOLUCIÓN POSTRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Los cambios físicos y síntomas tienden a corregir entre los 2 a 12 meses de que exitosamente se controló el hipercortisolismo. La HTA y la DM mejoran pero inusualmente remiten. La osteoporosis tiende a mejorar después de los 6 meses y con mayor velocidad en los primeros 2 años pero el paciente puede ser candidato a

bifosfonatos transitoriamente si el déficit es severo. Las encuestas de calidad de vida mejoran pero no normalizan al igual que los trastornos psiquiátricos.

El pronóstico de una enfermedad no tratada es fatal; la mayoría de los casos el paciente va a morir de complicaciones cardiovasculares, tromboembólicas, hipertensivas o infecciosas. Hace unas seis décadas atrás los pacientes fallecían hasta en un 50% de los casos⁴⁵.

Características Del Estudio

TIPO DE ESTUDIO.

Descriptivo y observacional analítico de cohorte y retrospectivo.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO.

Pacientes mayores de 18 años de edad con Síndrome de Cushing endógeno, atendidos en el hospital México, en el período de Marzo 1993 a Marzo 2013.

OBJETO DE ESTUDIO.

Portadores de Síndrome de Cushing Endógeno.

COMPARACIONES.

En la muestra a analizar, se determinarán patrones clínicos, niveles séricos y urinarios de metabolitos relacionados con el metabolismo adrenal así como pruebas dinámicas, estudios de imágenes, tipos de intervención, complicaciones y status actual de la enfermedad.

RESULTADOS.

Identificar los pacientes portadores de síndrome de Cushing endógeno, su comportamiento clínico y bioquímico; situación aún no estimada en el nivel nacional.

OBJETIVO GENERAL.

Definir la población con síndrome de Cushing endógeno atendida en el servicio de endocrinología del Hospital México en los últimos 20 años (Marzo 1993-Marzo 2013).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

Caracterizar la población de pacientes atendidos en la consulta externa, en el período de veinte años, en el hospital México, con síndrome de Cushing endógeno.

Determinar la prevalencia del Síndrome de Cushing endógeno en la población definida.

Establecer el comportamiento clínico que ha tenido la población en estudio.

Establecer recomendaciones de acuerdo a los resultados obtenidos.

UNIVERSO Y MUESTRA.

Pacientes mayores de 18 años de edad con síndrome de Cushing endógeno atendidos en el servicio de Endocrinología del hospital México en el período de veinte años. Su muestra será los pacientes que se valoraron en ese período de tiempo con el diagnóstico de Síndrome de Cushing no relacionado con fármacos.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ELEMENTOS (VARIABLES CONTINUAS, DISCRETAS Y ATRIBUTOS)

Sexo, edad en años, residencia (según provincia), signos vitales, síntomas clínicos relacionados, signos clínicos encontrados, cortisolemia basal y bajo supresión, cortisoluria, ACTH, etiología, intervención realizada, complicaciones reportadas, estado actual.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Mayores de 18 años de edad.

Personas atendidas con el diagnóstico de Síndrome de Cushing.

No se hará distinción en cuanto a género y etnia.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Embarazadas.

Todo aquel paciente dentro de la población de estudio que erróneamente o durante su evolución se halla determinado que su patología no correspondiese a un síndrome de Cushing endógeno.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Muestra extraída de los pacientes atendidos en la consulta externa del Servicio de Endocrinología, del hospital México. No puede ser lo suficientemente representativa de pacientes que con este diagnóstico se atienden en los hospitales nacionales ni que ello sea reflejo de incidencia o prevalencia de esta patología a nivel nacional.

Dificultades en la captación de más pacientes debido a subregistros en oficinas de bioestadística y archivo, localización de expedientes y esclarecimiento del diagnóstico por parte de algunos médicos.

Materiales Y Métodos

FUNDAMENTO DEL TIPO DE ESTUDIO.

El presente estudio es un análisis descriptivo al compilar datos en un período de tiempo, en donde los fenómenos a investigar se captan tal y como ocurrieron sin mediar ninguna intervención del autor. El estudio se limitó a una descripción de la frecuencia de una patología en una población y adicionalmente se observará la ocurrencia del fenómeno, los factores relacionados con él y el impacto de las intervenciones médicas que se recomendaron en su momento.

También se trata de un estudio observacional analítico de cohorte retrospectiva al congregar un grupo de pacientes con determinadas características de base, a quienes se les dará seguimiento en un período de tiempo determinado, con el objetivo de categorizarlos.

FUNDAMENTO DEL TIPO DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

El registro de pacientes portadores de Síndrome de Cushing endógeno en el hospital México se basa en los registros del libro de actas del servicio de endocrinología de dicho centro, documento en el cual se consignan todos los pacientes que han sido valorados en las sesiones clínicas del mencionado servicio donde se incluyen los portadores de la patología a estudiar.

Se realizó un cronograma de búsqueda de datos en las secciones de Archivo, Bioestadística y Consulta Externa. También se aprovecharon las rotaciones dentro del programa académico del Posgrado de Endocrinología a fin de identificar casos nuevos aún no presentados en las sesiones clínicas del servicio.

Se seleccionó inicialmente de la base de datos de archivo clínico a todos los pacientes con el diagnóstico de síndrome de Cushing, Enfermedad de Cushing, Síndrome de Cushing ectópico, adenoma productor de cortisol y en control cruzado con el libro de actas del servicio de endocrinología se definió a la población a estudiar. No se identificaron pacientes adicionales a los ya registrados en el libro de actas mencionado, ello debido a que por protocolo estos pacientes deben ser valorados por el servicio de endocrinología.

La recopilación de estos datos se produjo solamente en pacientes que fueron manejados en el servicio de endocrinología del hospital México tanto hospitalizados como de consulta externa. No hay bases de datos confiables en la oficina de Bioestadística sobre los pacientes con estas patologías atendidos en otros servicios.

Se categorizaron todos los pacientes que presentaron Síndrome de Cushing Endógeno diagnosticados desde 1993 hasta 2013.

Los formularios de investigación se digitaron en el programa SPSS 19, ambiente Macintosh.

A los pacientes se les aplicaron los criterios de inclusión y exclusión, luego del análisis de sus expedientes clínicos.

MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La forma en la que se recolectaron los datos fue a través de un instrumento de recolección (anexo 1) donde se contemplaron los datos básicos de los pacientes, sus medidas antropométricas, antecedentes médicos relacionados con el estudio, tratamientos médicos relacionados, las variables clínicas propias de la enfermedad en estudio, las pruebas basales y dinámicas relacionadas para establecer el diagnóstico y

los estudios de imágenes. Adicionalmente se recolectó el tipo de terapia empleada, tratamientos adicionales o alternativos como adrenalectomía o radioterapia; se documentó también los cambios en las variables clínicas posterior al tratamiento de primera línea, la curación inicial o no, las complicaciones asociadas a dicha terapia, los cambios en la evolución de las enfermedades preexistentes relacionadas y la curación a la última cita documentada.

En cuanto a las variables clínicas (signos y síntomas) se consignaron como positivas todas aquellas que el médico tratante consignó en el expediente; de igual forma se consignaron como negativas todas aquellas que se describieron como negativas o que no estaban plasmadas en el expediente.

Con respecto a las pruebas bioquímicas basales (cortisolemia y cortisoluria) se tomó el valor más alto de los realizados a los pacientes. Para la interpretación de las cortisolurias se clasificó sus niveles como negativo si estaba bajo el límite superior del rango, zona gris si se encontraba sobre el límite superior del pero menor a 3 veces dicho nivel y positiva si esta última era superior a 3 veces el límite superior de la normalidad; en cuanto a las pruebas funcionales el test de supresión con 1 mg de dexametasona se consideró como positivo si el valor de cortisolemia era mayor a 1.8ug/dL; el test de supresión con 8/16 mg de dexametasona se consideró positivo sino lograba una reducción de más del 50% de la cortisolemia basal.

Las variables clínicas posterior a la terapia inicial de primera línea se consignaron con los mismos criterios que las variables pre tratamiento. En cuanto a las enfermedades relacionadas se consignó eventual mejoría según el descenso en el número y/o cantidad de fármacos asociados con respecto a los previos.

La definición de curación con la cirugía inicial se definió como la resolución de parámetros clínicos(o al menos no progresión) y bioquímicos en un paciente previamente catalogado como portador de síndrome de Cushing que recibió un tratamiento con fines resolutivos, dicho concepto debía estar consignado en el expediente por parte del médico tratante desde el momento de la terapia resolutiva hasta la última visita médica independientemente del tiempo de seguimiento.

Se consideró curación final en todos aquellos pacientes quienes posterior a la terapia de primera línea(resección quirúrgica de la lesión), segunda línea (radioterapia, adrenalectomía) o ambas logró normalización de los parámetros bioquímicos con mejoría o resolución del espectro clínico inicial y comorbilidades asociadas; todos estos aspectos consignados en el expediente clínico por el médico tratante hasta la última cita registrada independientemente del tiempo de seguimiento que llevase el caso. Esta definición incluye aquellos pacientes que obtuvieron criterios de curación con la terapia inicial, aquellos que inicialmente tuvieron criterios de curación con la terapia primaria pero recayeron y requirieron de terapias alternativas y aquellos que nunca tuvieron criterios de curación con la terapia primaria y requirieron terapia alternativa con lo que obtuvieron la curación.

La recaída se definió como el momento en el cual un paciente previamente definido como curado(aclarado en párrafo anterior) vuelve a presentar cambios clínicos con confirmación bioquímica y/o imágenes de la enfermedad por la que recibió el tratamiento resolutivo. No curación hace referencia al caso donde a pesar de la terapia inicial resolutiva el paciente mantuvo completa o parcialmente el cuadro por el cual se intervino.

El tiempo de seguimiento se definió como aquel que va desde la terapia inicial hasta la última cita registrada en el expediente clínico ya que es el único período donde se pueden objetivizar los hallazgos y evolución del paciente.

ANÁLISIS DE DATOS.

Todos los análisis fueron realizados por medio del software estadístico SPSS 19 de ambiente Macintosh definiendo como estadísticamente significativo un punto crítico de 0.05 ($\alpha \leq 0.05$).

Definiciones y terminología principales

SÍNDROME DE CUSHING.

Es un desorden resultado de la hipersecreción patológica de cortisol debido a diversas causas como hiperplasias o tumores de las células corticotropas, tumores ectópicos productores de ACTH, hiperplasia o tumores adrenales productores de cortisol o por el uso excesivo de esteroides exógenos. Se definió como aquel paciente con al menos dos pruebas de tamizaje de primera línea positiva, dentro de las cuales 1 de ellas siempre fuese una cortisoluria de 24 horas.

ENFERMEDAD DE CUSHING.

Es una entidad clínica resultado de un tumor hipofisiario benigno productor de ACTH que causa como consecuencia síndrome de Cushing. Se definió como aquel paciente con un tamizaje positivo de síndrome de Cushing que en la prueba de supresión con 8/16mg de dexametasona lograra un descenso de más del 50% de la cortisolemia basal

o niveles inferiores a 5ug/dL, el ACTH fuese superior a 20 pg/mL y/o se identificara una lesion hipofisiaria compatible con un adenoma.

SÍNDROME DE CUSHING ECTÓPICO.

Es una entidad clínica causante de síndrome de Cushing en la cual un tumor productor de ACTH y rara vez CRH fuera de la hipófisis es la etiología más común. La mayoría de estos tumores se ubican en pulmón. Para su diagnóstico se consideró un cuadro clínico sugestivo (presencia de neoplasia documentada compatible), una supresión con test de 8/16mg dexametasona menor de 50% o >5 ug/dL de la cortisolemia basal en el contexto de una ACTH >20 pg/mL.

SÍNDROME DE CUSHING EXÓGENO.

Es el desarrollo de las características clínicas del síndrome de Cushing resultado de la administración crónica de dosis suprafisiológicas de esteroides.

PSEUDOCUSHING.

Concepto que engloba las causas de elevaciones o alteraciones en pruebas de laboratorio sugestivas de síndrome de Cushing sin serlo tales como el alcoholismo severo, obesidad y trastornos psiquiátricos como la depresión mayor.

SÍNDROME DE CUSHING CÍCLICO.

Es una entidad clínica productora de síndrome de Cushing en la cual se produce un hipercortisolismo oscilante con cambios clínicos pero cuyas pruebas tienden a ser normales en los momentos de inactividad lo cual limita el diagnóstico.

SÍNDROME DE NELSON.

Es una complicación asociada con el manejo de la enfermedad de Cushing es especial posterior a la adrenalectomía donde la ausencia de cortisol genera un estímulo potente sobre el adenoma hipofisiario lo cual eleva en forma importante los niveles de ACTH con la hiperpigmentación secundaria. Se definió como la presencia de un crecimiento de un tumor previamente establecido a nivel hipofisiario (<2mm) asociado a niveles de ACTH > 800 pg/mL ó > 200 pg/mL más hiperpigmentación.

HIPOPITUITARISMO.

Complicación asociada al manejo de la enfermedad de Cushing ya sea por hipofisectomía o secundario a radioterapia que se definió como la pérdida de uno más ejes hormonales previamente conservados a la cirugía.

Reporte de Conflicto de Intereses

Esta investigación fue aprobada por las Direcciones Médicas del hospitales México tras el análisis del Comités Locales de Bioética e Investigación (CLOBI), avalando que desde el punto de vista ético y metodológico, se recomendaba la realización de dicha propuesta de investigación.

La propuesta de investigación elevada inicialmente al CLOBI del Hospital México, fue aprobada según oficio CLOBI-HM16-07-DG-2008.

El autor declara que no posee algún conflicto de intereses.

RESULTADOS

Diagnóstico de Síndrome de Cushing Endógeno

Ambigüedades en el registro adecuado de estas patologías por parte de la oficina de bioestadística limitaron esta vía como medio para captura de casos. Por ejemplo, diversos casos de Enfermedad de Cushing podrían clasificarse síndrome de Cushing, o casos de adenomas productores de cortisol se clasificaron solamente como adenomas suprarrenales.

Afortunadamente, El servicio de endocrinología del hospital México posee la política de valorar casos infrecuentes en la sesión de casos clínicos antes de enviarlos a resolución quirúrgica por lo que desde 1992 a la actualidad se han registrado la mayoría de los casos con síndrome de Cushing endógeno, fuente que se definió finalmente para el desarrollo de esta investigación.

Los Reportes de patología no aportaron mayor número de casos sino por el contrario generaron mayor confusión ya que no todos los reportes de hipofisectomías poseían inmunohistoquímica y se identificaron casos donde la bioquímica y clínica reportaba presentaba un comportamiento no funcionante pero la inmunohistoquímica era positiva por ACTH.

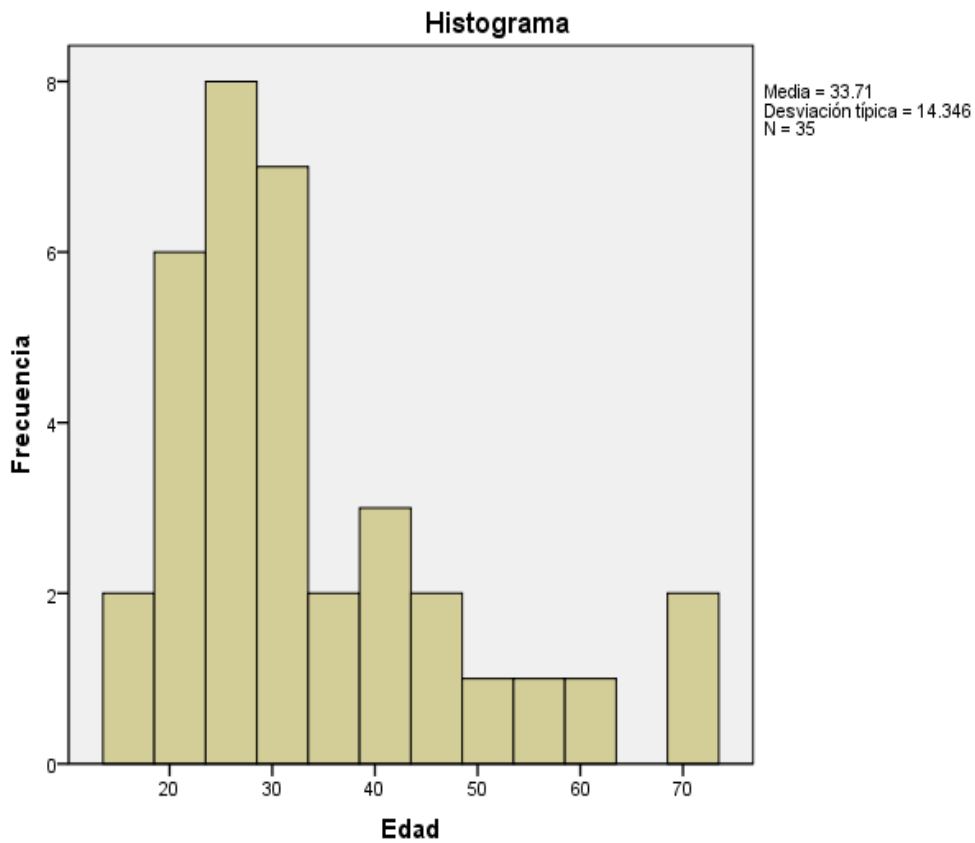
Se registraron 48 pacientes, de los cuales se excluyeron 13 por las siguientes causas:

10 pacientes en quienes hubo datos incompletos en los expedientes clínicos y que no pudieron ser localizados para completarlos;

3 pacientes inicialmente valorados en las sesiones de casos clínicos del hospital México por síndrome de Cushing Endógeno pero que posteriormente se descartó dicha posibilidad.

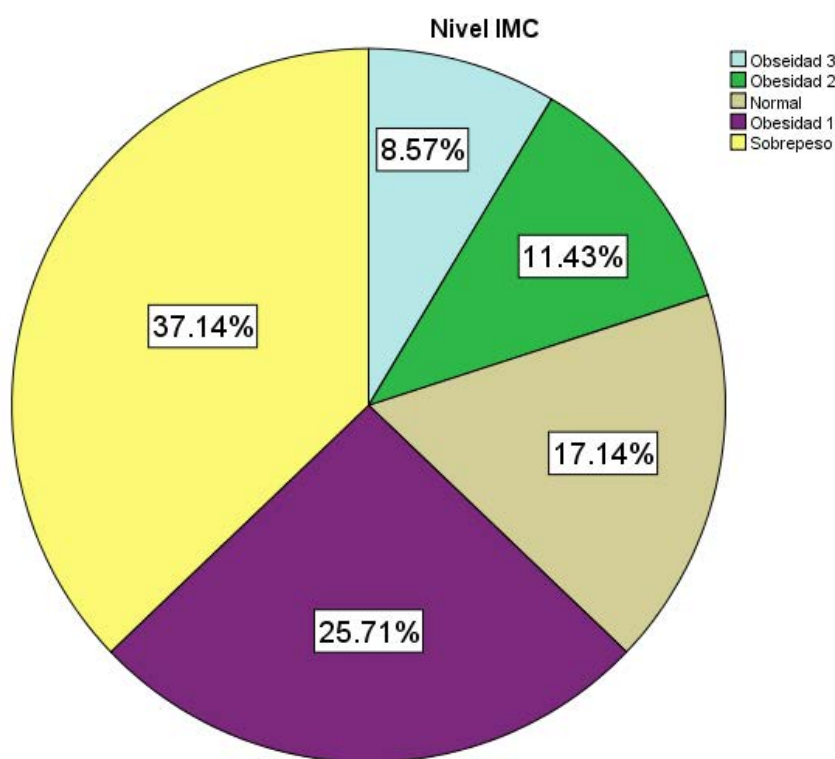
De los 35 estudiados, el sexo más frecuente fue el femenino (89%), el grupo etario más frecuente fueron los menores de 31 años de edad (50%). La mediana fue de 31 años con una edad mínima de 17 y máxima de 73 años (Fig.1).

Figura 1. Distribución etaria de los pacientes con Síndrome de Cushing Endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993 marzo 2013).



La investigación arrojó que el 29% de los pacientes con Síndrome de Cushing endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del Hospital México en los últimos 20 años provienen de Alajuela, seguido por San José y Heredia con un 23% del total de casos estudiados. En cuanto a la presencia de enfermedades relacionadas con síndrome de Cushing endógeno identificadas inicialmente se evidenció que el 50% tenían un IMC superior a 26,6 kg/m² valor correspondiente a la mediana. La clasificación de su estadio resalta el hecho de que solamente el 17.1% de los pacientes poseía un peso normal (Fig. 2).

Figura 2. Distribución del estado ponderal los pacientes con Síndrome de Cushing Endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013).



El 45,7 % de los pacientes estudiados eran intolerantes a los carbohidratos (13 casos para un 37.1 %) o diabéticos (3 casos para un 8,6%), de ellos sólo el 34% empleaba un antidiabético oral y un 9% insulina. La hipertensión arterial fue otra de las patologías frecuentemente relacionadas con síndrome de Cushing ya que el 74% de los casos tenían presiones superiores a 140/90 mmHg, de los cuales sólo el 66% empleaba algún tipo de droga antihipertensiva.

Las manifestaciones clínicas son una herramienta de vital importancia que permite levantar la sospecha sobre la posibilidad de que el paciente sufra de síndrome de Cushing; como se puede observar en la tabla 2, la ganancia de peso fue la manifestación más frecuente con un 88% de los casos.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas de los pacientes con Síndrome de Cushing Endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013).

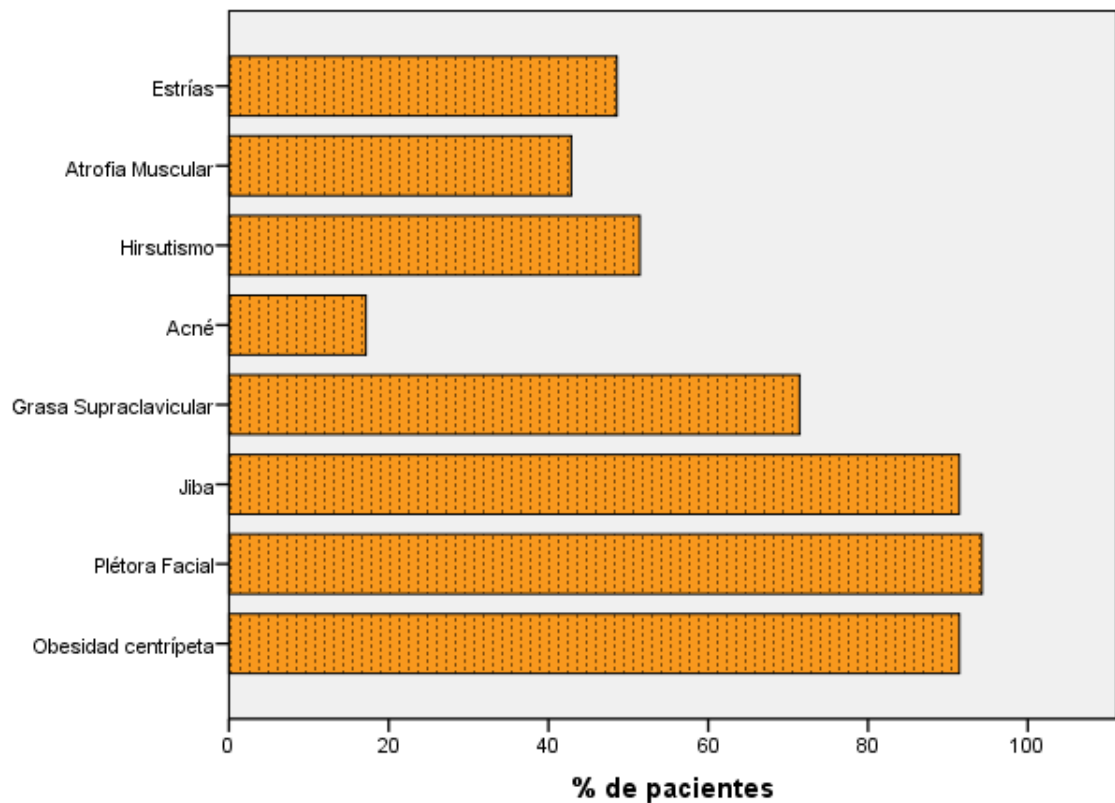
Síntomatología clínica	Nº	Porcentaje de casos
Ganancia de Peso	30	88.2%
Facilidad de equimosis	20	58.8%
Trastornos Menstruales	20	58.8%
Debilidad Muscular	17	50%

Síntomatología clínica	Nº	Porcentaje de casos
Ganancia de Peso	30	88.2%
Facilidad de equimosis	20	58.8%
Trastornos Menstruales	20	58.8%
Intolerancia CHO/DM	15	44%
Cambios Psicológicos	11	32.4%

Los signos clínicos del síndrome de Cushing forman un fenotipo muy característico que rápidamente permiten al clínico sospechar esta condición; en la investigación se demostró que el 94% de los pacientes con Síndrome de Cushing endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del Hospital México en los últimos 20 años, mostraban el signo de plétora facial, así como que al 91% se les encontró obesidad centrípeta y jiba. Otro signo significativo fue la grasa supraclavicular, mostrada en el 71% de los casos.

Figura 3. Manifestaciones clínicas de los pacientes con Síndrome de Cushing Endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013).

Signos clínicos encontrados por el médico en el paciente



PRUEBAS BIOQUÍMICAS DE TAMIZAJE.

En el grupo de pacientes analizados en este estudio se tomaron en consideración 2 de las cuatro pruebas de tamizaje a saber: cortisoluria de 24 horas y el test de supresión con 1 mg de dexametasona. El cortisol salival y el cortisol sérico nocturno se excluyeron

del análisis debido a que en el primero de los casos es una prueba de reciente incorporación en el país y su validación no aún clara y en el segundo caso por efectos de logística no era una prueba que se realizara comúnmente por lo que no se contaron con más de dos casos del total de pacientes por lo que su aporte estadístico es mínimo. La mediana del cortisol sérico basal fue de 28 mg/dL. En cuanto a la cortisoluria se recolectaron al menos 1 por paciente pero la mayoría poseía dos o más de las cuales se determinó usar la más alta; para su análisis se clasificó sus niveles como negativo, zona gris y positiva esta última si el valor era superior a 3 veces el límite superior de la normalidad. Los resultados demostraron que el 69% de los pacientes tuvieron al menos una cortisoluria clasificada como positiva (Tabla3).

Tabla 3. Distribución de las cortisolurias de 24 horas en los pacientes con Síndrome de Cushing Endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013).

Cortisoluria		
	Frecuencia	Porcentaje
Normal	1	2.9
Zona Gris	10	28.6
Positivo	24	68.6
Total	35	100.0

La prueba de supresión con dexametasona se le realizó a 31 de los 35 pacientes, se consideró como normal un nivel inferior a 1.8 ug/dL. El estudio encontró que el 100% de los casos donde se aplicó la prueba no se logró supresión con un valor promedio de 16,5 mg/dL.

PRUEBAS DE LOCALIZACIÓN

ACTH

Los niveles de ACTH se obtuvieron en 29 de los 35 casos de ellos 24 fueron en los pacientes con enfermedad de Cushing, 1 en el paciente con tumor ectópico (229 UI/L) y 4 en los casos de hiperplasia y adenomas adrenales donde todos reportaron niveles indetectables de ACTH. En los 6 casos restantes no se lograron tomar dichas determinaciones debido a la ausencia de la prueba en el país al momento de la evaluación, por lo que la decisión se tomó solo con el test de supresión de 8 mg de dexametasona y las correspondientes imágenes. Los estimadores centrales en los casos específicos de enfermedades de Cushing hacen suponer que es la mediana y no la media la que representa este grupo, concluyendo que el 50% de los pacientes tienen un ACTH superior a 66.74 UI/L.

Test Supresión Con 8 Mg De Dexametasona.

Se documentó en 28 de los casos registrados. Se consideró como una respuesta supresora si obtenía niveles inferiores a 5 ug/dL o si la reducción era mayor del 50% de la cortisolemia basal. El análisis arrojó que solo a 28 pacientes se les identificó la prueba y de ellos 2 eran portadores de un adenoma adrenal en quienes la respuesta fue de una elevación de 8% y un descenso de 42%, ambos casos con niveles mayores a 5

ug/dL. Como se comenta en párrafos previos la falta del recurso de ACTH en los primeros años del rango del estudio hizo q se realizará esta prueba como opción de localización. En el caso de las enfermedades de Cushing se les aplicó a 26 de 30 casos donde se documentó un porcentaje de reducción promedio de 78%. En cuanto a la efectividad solo el 11.5% de los pacientes con enfermedad de Cushing no lograron la reducción mayor del 50% mientras que el 100% de los adenomas adrenales, tumores ectópicos e hiperplasias no lograron dicha reducción como esperado.

Estudios De Imágenes: Tomografía Axial O Resonancia Magnética.

Todos los pacientes del estudio tuvieron al menos 1 estudio de imágenes previo a la terapia definitiva, la mayoría de ellos fue una tomografía axial computarizada (82,8%). De los 35 casos solo en 13 (11 por TAC y 2 por RMN) de ellos (37%) se identificó una lesión. De estos 13 casos 3 correspondían a un adenoma suprarenal (100% de los casos) y los restantes 9 fueron enfermedad de Cushing y 1 el tumor ectópico, indicando que en el caso de enfermedad de Cushing se identificó una lesión previa a la cirugía o terapia definitiva sólo en el 33% de los casos. El 17%(6 casos) que se les realizó una resonancia de cráneo reportada en el expediente fue en casos con enfermedad de Cushing que el TAC inicial no delimitó ninguna lesión, aquí solo una tercera parte de los casos visualizó una lesión que la tomografía no definió. No se contemplaron estudios de imágenes que no correspondían con la etiología final del caso independientemente de su resultado.

Etiología

En los pacientes con Síndrome de Cushing Endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013) se encontró que el 85,7% correspondían a enfermedades de Cushing seguidos por los adenomas suprarrenales en el 8,6% tal como lo muestra la tabla 4.

Tabla 4. Etiologías del síndrome de Cushing en los pacientes con Síndrome de Cushing Endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013).

Causa	Frecuencia	Porcentaje
Enfermedad de Cushing	30	85.7
Adenoma Suprarrenal	3	8.6
Hiperplasia suprarrenal primaria	1	2.9
Tumor ectópico	1	2.9
Total	35	100.0

Tratamiento

CIRUGIA INICIAL

La cirugía inicial, definida como el procedimiento quirúrgico efectuado una vez establecido el diagnóstico con fin curativo fue realizada solo en el 83% de los casos; en el 100% de los adenomas suprarrenales e hiperplasias primarias pero solamente en el 83% de los casos con enfermedad de Cushing, en estos últimos un paciente recibió

adrenalectomía directa, es decir sin que previamente se planteara hipofisectomía u radioterapia. En cuanto a las hipofisectomías un 23,3% fue por resección transcraneal y el 53,3% restante transesfenoidal(Tabla 5). En el restante 20% de las enfermedades de Cushing donde no hubo cirugía fue debido a que se consideró el empleo directo de la radioterapia.

Tabla 5. Cirugía inicial del síndrome de Cushing en los pacientes con Síndrome de Cushing Endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013).

Etiología	Adrenalectomía	Hipofisectomía transcraneal	Hipofisectomía Transesfenoidal	No cirugía
Hiperplasia suprarrenal primaria	1	0	0	0
Adenoma Suprarrenal	3	0	0	0
Enfermedad de Cushing	1	7	16	6
Tumor ectópico ACTH	1	0	0	0

KETOCONAZOL

La investigación arrojó que el 69% de los pacientes con Síndrome de Cushing endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013) emplearon ketoconazol en algún momento de su evolución.

Evolución

CURACIÓN CON LA CIRUGÍA INICIAL

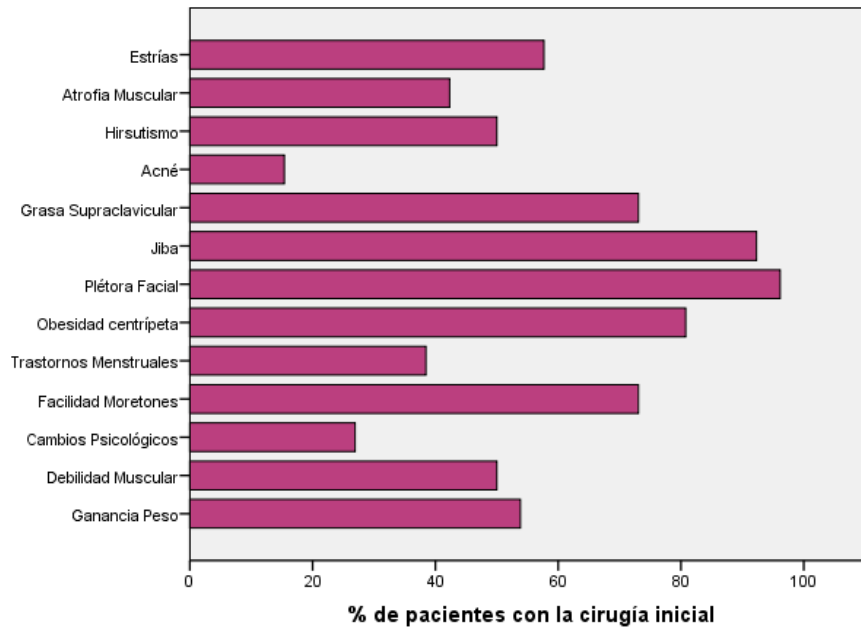
En el análisis realizado a los pacientes con síndrome de Cushing endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013) el 52% logró curación con la cirugía inicial practicada. Todos los casos con adenomas adrenales (3 casos) o hiperplasias primarias adrenales (1 caso) lograron la curación inicial. El tumor ectópico (1 caso) y el 66% (16/24 casos) de las enfermedades de Cushing operadas no lograron la curación con la cirugía inicial. El tiempo medio de duración entre la cirugía y la recaída en el grupo específico de pacientes que recibieron cirugía fue de aproximadamente 3.33 años.

MEJORÍA EN LOS PARÁMETROS CLÍNICOS INICIALES

Se realizó una comparación en cuanto a las características clínicas inicialmente descritas en los pacientes con respecto a las encontradas posteriormente de la terapia inicial; se documentó que la jiba y la plétora facial fueron los cambios mas sensibles al tratamiento con una reversión mayor al 90% de los pacientes seguidos por la obesidad centrípeta con un 80% (Fig. 4).

Figura 4. Mejoría en las manifestaciones clínicas de los pacientes con Síndrome de Cushing Endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013).

Mejoría de los pacientes respecto al tratamiento inicial



RECAÍDA

En el estudio realizado se evidenció que el 45,7% de los casos no logró curarse con la terapia inicial fuese esta quirúrgica o no. Del grupo que inicialmente había logrado curación solo un 52,6% se mantuvo en dicho estado y el tiempo medio en el cual se presentó dicha recaída fue de 3.8 años. (Tabla 6).

Tabla 6. Recaída a la terapia inicial en pacientes con Síndrome de Cushing Endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013).

Estado	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Sí	9	25.7	47.4
Recayó			
No	10	28.6	52.6
Recayó			
Total	19	54.3	100.0
No se curó	16	45.7	
Total	35	100.0	

TERAPIAS ADICIONALES

La radioterapia y la adrenalectomía son dos opciones complementarias utilizadas cuando no se logra la curación con las terapias de primera línea. En los pacientes con enfermedad de Cushing atendidos en el servicio de Endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013) un 60% (18 de 30 casos) recibió radioterapia, de ellos el 20% (6 casos) fue su terapia de primera línea mientras que el 40% restante fue segunda línea, la cual fue administrada en un tiempo medio de 2,77 años (en este grupo se incluyen los que recayeron y los que no se curaron con la

cirugía inicial). La adrenalectomía por su parte fue practicada en el 46% de los casos, el 69% de los cuales fue en pacientes con enfermedad de Cushing reflejando que el 36,7% de estos pacientes requirieron de la adrenalectomía para lograr la curación final; esta fue realizada en un tiempo medio de 1.2 años(de igual forma como los casos de radioterapia incluye los que inicialmente se curaron y posteriormente recayeron como aquellos que no se curaron con la cirugía inicial).

COMPLICACIONES

El hipopituitarismo y el síndrome de Nelson fueron las complicaciones propias de la enfermedad y su tratamiento que se recolectaron en el presente estudio. Se reportó que el 20% de los pacientes con enfermedad de Cushing desarrollaron hipopituitarismo; el 66,7% relacionado con el uso de la radioterapia. De los pacientes que desarrollaron hipopituitarismo 4 lograron curación y solo 1 caso quedó con actividad de la enfermedad. Con respecto al síndrome de Nelson el estudio encontró solo 3 casos para un 8% del total de pacientes pero un 10% cuando solo tomamos los pacientes con enfermedad de Cushing.

Estado Actual: Curación

La investigación arrojó que el 65,7% (23 de 35 casos) de los pacientes con Síndrome de Cushing endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del Hospital México en los últimos 20 años, lograron curarse a la fecha de la última cita que tuvo en promedio un tiempo medio de seguimiento de 9.92 años.

Predictores De Riesgo Para No Curación.

En el presente estudio se aplicó la Prueba de Mann-Whitney a diversos parámetros clínicos con el fin de relacionarlos con la posibilidad de curación a la última cita. Se encontró por ejemplo que los pacientes que lograron curación eran más jóvenes (edad media de 31.7 años) que los pacientes que no lograron curación (edad media de 35.1 años) sin que esto fuese estadísticamente significativo ($p = 0.595$). De igual forma las mujeres tuvieron mas posibilidades de curación que los hombres con un 67% vs 50% respectivamente sin que esto fuese estadísticamente significativo ($p = 0.482$). En cuanto a las medidas antropométricas a pesar de que la tendencia orientaba a que menores cifras tensionales y un menor índice de masa corporal se relacionaban con mayor posibilidad de curación ninguno de estos fue estadísticamente significativo.

Las comorbilidades relacionadas con el síndrome de Cushing endógeno identificaron que el 70% de los pacientes sin diabetes lograron curación a la última cita versus el 60% de los diabéticos ($p = 0.537$), mientras que el 89% de los no hipertensos logró curación vs el 58% de los hipertensos, diferencia que si fue estadísticamente significativa ($p = 0.049$).

El análisis de las características clínicas y las pruebas de tamizaje como predictores de curación no mostraron ser ninguno estadísticamente significativo a pesar de que la tendencia indica que a menor cortisoluria, y menor cortisol basal mayor posibilidad de curación (por ejemplo el 100% de los pacientes con cortisoluria negativa se curaron versus el 50% de los que estaban en zona gris versus el 71% de los que estaban positivas). De igual forma el tamaño inicial de la lesión no marcó una diferencia significativa a pesar de que los pacientes con un tumor de menor tamaño tuvieron una mayor tasa de curación ($p = 0.825$).

El hecho de tener una enfermedad de Cushing se relacionó con una menor posibilidad de curación en comparación con otras etiologías como los adenomas suprarrenales productores de cortisol, los síndrome de Cushing ectópicos y las hiperplasias las cuales lograron un 100% de curación versus el 60% de las enfermedades de Cushing sin que esto fuese estadísticamente significativo ($p = 0.385$).

La cirugía transcraneal se relacionó con una mayor tasa de curación que la transesfenoidal, un 86% vs un 50% siendo esto estadísticamente significativo ($p = 0.043$); sin embargo las complicaciones fueron más frecuentes con un 43% versus un 19% de hipopituitarismo. El uso de la radioterapia, aunque no estadísticamente significativo, se relacionó con una mayor posibilidad de curación que el hecho de no recibirla 72 versus 59 % ($p = 0.404$). De igual forma, esta vez estadísticamente significativa, la adrenalectomía se relacionó con un 81% de curación versus 53 % de quienes no la recibieron. ($p = 0.046$).

DISCUSIÓN

El exceso de glucocorticoides, independientemente de la causa desarrolla una serie de manifestaciones conocidas como síndrome de Cushing. En la actualidad esta condición surge primordialmente por la vía iatrogénica cuando los esteroides son empleados para el control de enfermedades inflamatorias y/o inmunológicas⁴⁶. Solo en norteamérica cerca de 10 millones de personas emplean dosis farmacológicas de esteroides cada año. Inicialmente se planteó que este estudio incluyese tanto causas endógenas como exógenas de síndrome de Cushing pero el subregistro tan marcado y la falta de consignación en el expediente de las diferentes manifestaciones en aquellos casos reportados hizo poco viable este diseño. Llamativamente esta situación no es ajena a nuestro entorno tal como lo menciona la Dra. Nieman en su revisión de UpToDate donde afirma que los casos iatrogenicos de síndrome de Cushing son rara vez reportados⁴⁷.

En el estudio el 89% de los casos correspondieron a mujeres, porcentaje que es congruente con la literatura donde se han descrito que las mujeres son las principales afectadas con relaciones mujer/ hombre que van desde 3:1 hasta 10:1^{48,49}. Aunque los rangos de edad fueron desde los 17 hasta los 73 años, el grueso de la población se ubicó entre los 20 y 40 años con 22 casos (63%) siendo la media 31 años. En el estudio de Lindholm⁵ dicho porcentaje fue menor con un 39% pero revisando una publicación con la experiencia clínica de los últimos 20 años en un hospital de Adana, Turquía los autores reportan que la edad media de sus pacientes con síndrome de Cushing endógeno fue de 31 ± 1.8 años⁵⁰. La mediana del índice de masa corporal en el estudio fue de 26,6 kg/m² con un 83% de la población que poseía alguna alteración ponderal siendo la más frecuente el sobrepeso con un 37% y algún grado de obesidad en un

45,7%. Comparando con el estudio antes mencionado la media del mismo fue de 32,2 kg/m² con un 82% de obesidad sin encontrar una explicación clara para esta diferencia adicional a las de un diagnóstico más temprano, diferencias étnicas y/o nutricionales. En cuanto a las cifras tensionales la investigación determinó que la media de la presión sistólica fue de 141.14 (\pm 3.5) mmHg y la diastólica de 88.94 (\pm 2.1) mmHg con un porcentaje de hipertensión del 60%. Los reportes de la literatura internacional^{2,50} indican que la presencia de hipertensión en los pacientes con síndrome de Cushing endógeno oscilan entre 74-87% valores superiores al encontrado, situación que podría corresponder con un diagnóstico más temprano al compararlo con otras poblaciones como la mencionada en el estudio turco⁵⁰ ya que de igual forma el IMC reportado en la población del estudio fue menor lo que sugiere un acceso más temprano a los servicios de salud. En correspondencia con la argumentación previa la población con algún grado de intolerancia a los carbohidratos o diabetes mellitus fue de un 44% dato cercano al 50% descrito y al 40% del estudio hermano publicado en Turquía. En la población del hospital México solo una tercera parte empleaba algún tipo de antidiabético oral y menos del 10% empleaba insulina datos que sugieren una menor agresividad de la enfermedad con respecto a la descrita en los libros de texto donde el control errático y difícil se considera factor de riesgo; es necesario aclarar que se desconoce que tan adecuado fue el control de dichas patologías ya que una menor batería de fármacos no necesariamente traduce una enfermedad menos agresiva sino un control inapropiado..

En cuanto a las manifestaciones clínicas la publicación de Ross⁵¹, adaptada al libro Williams de endocrinología² (Tabla A), muestra la frecuencia de aparición de los diferentes signos y síntomas que al compararlos con los datos del estudio muestran una

correlación bastante acertiva salvo en casos como las irregularidades menstruales donde la literatura reporta hasta un 84% de las pacientes mientras que en el estudio solo se reportó en un 67%; otro ejemplo son los transtornos psiquiátricos donde solo se reportó en un 32% mientras que se reconoce hasta un 62%. Analizando las características con mayor valor de discriminación definidas en la literatura para apoyar el diagnóstico temprano² (plétora facial, obesidad centrípeta, estrías violáceas, facilidad de hematomas y ganancia de peso) el estudio tuvo una predictibilidad similar reforzando dicho concepto salvo en características como el hirsutismo, la irregularidad menstrual y la debilidad muscular donde el estudio evidenció porcentajes menores. Con respecto a esto la explicación más congruente fue la falta de documentación de las mismas más que la ausencia de ellas ya que para efectos de la investigación las características no reportadas se asumieron como no presentes pero en la recolección de la información se evidenció que un número significativo de casos la ausencia de la característica se debió a la no consignación de la misma (esto tanto en el escenario pre como postratamiento).

Al evaluar las bioquímica de la población de estudio se observó que la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona fue positiva en el 100% de los casos mientras que la cortisoluria solo en el 68% mostrando que para el primero de los casos la sensibilidad y el valor predictivo positivo fue del 100% mientras que para el segundo la sensibilidad fue de 97,1% porcentaje llamativamente superior al descrito de un 45-71%⁵² pero se debe tomar en cuenta que surge de una población altamente seleccionada en un servicio de tercer nivel de atención.

En las pruebas de localización los niveles de ACTH solo se obtuvieron en 24 de los casos esto principalmente a la ausencia de la prueba en los primeros años que abarcó

el estudio. Al igual que con la prueba de supresión de 1mg con dexametasona el desempeño del ACTH fue excelente ya que los valores eran > 20 pg/mL en todos los casos (mediana 73,5 pg/mL) ACTH dependiente y menores de 10 pg/mL en los casos ACTH independientes. La prueba de supresión con 8mg de dexametasona se comportó muy similar siendo congruentes con lo descrito en la literatura.

La enfermedad de Cushing como era de esperar fue la etiología más frecuentemente encontrada en esta población con un 85.7% de los casos, porcentaje elevado comparando con los reportados en otras publicaciones que van desde el 60 a 70%⁵⁴. Este al ser un porcentaje relativo fue magnificado por la ausencia de documentación de otras etiologías como el carcinoma suprarrenal, tumores ectópicos o hiperplasias que se identificaron en porcentajes muy inferiores a los clásicamente descritos². Aunque claramente nuestra población es diferente a otras latitudes, buscar una respuesta en este sentido, a sabiendas de las limitaciones en los registros médicos y de la falta de un protocolo de manejo de estos pacientes donde se estipule que todos los casos deben ser valorados por el servicio de Endocrinología se presta para una fuga de pacientes que son manejados por otros servicios como medicina interna o urología perdiéndose dichos casos. Esta más que otra explicación es la que se considera causal de los hallazgos presentes.

En cuanto al tamaño de la lesión, solo le lograron reportar en 13 casos y de ellos 4 eran lesiones en adrenales. De las lesiones en hipofisis todos eran macroadenomas lo que refleja la limitación de los estudios de imágenes con que actualmente se cuenta en el Hospital México ya que probablemente a la falta de resolución el reporte más frecuentemente encontrado fue el de: silla turca aumentada de tamaño. Si bien es cierto el microadenoma es la lesión más frecuente, se ha reportado hasta el 10%⁵³ de

pacientes que debutan con un macroadenoma pero en el estudio este porcentaje llegó a ser de un 30%, media de la lesión fue 1 cm. La falta de resolución impresiona ser la causa de esta falta de hallazgo ya que otras series de pacientes⁵⁰ apenas reportan un 10% de hipófisis como normales. Se debe resaltar que para el estudio solo en 1 caso se realizó la RMN, estudio que actualmente se considera como la primera línea. y esto reviste una gran importancia ya que puede relacionarse con el desenlace quirúrgico donde un 71,4% no se curó o recayó con la cirugía inicial. Claro que es necesario mencionar otras limitantes que favorecen tan abultado porcentaje como lo es la falta de experiencia del grupo quirúrgico y la no implementación de otras pruebas diagnósticas como lo es el muestreo del seno petroso inferior.

La resolución quirúrgica es el tratamiento de primera línea para virtualmente todos las causas de hipercortisolismo endógeno y en el caso de la enfermedad de Cushing la vía transesfenoidal es considerada el estándar de oro. En la casuística del estudio todas las lesiones primarias adrenales se resecaron exitosamente con curación posterior inmediata como ocurre en la mayoría de los casos. Con los pacientes con enfermedad de Cushing solo al 83% se les ofreció una resolución quirúrgica, de ellos el 64% fue por la vía transesfenoidal, 24% por la vía transcraneal y el resto adrenalectomía directa. En el Hospital México este porcentaje bajo de la vía transesfenoidal responde a un hecho generacional del grupo de neurocirugía y a la falta del instrumental y equipo humano correspondiente ya que la gran mayoría de los casos transcraneales de la experiencia clínica que se recoge en este estudio de 20 años ocurrieron con los inicios del mismo. Igualmente, con el restante grupo de pacientes en dichas épocas se decidió en varios casos no emplear la vía quirúrgica y se les ofrecía tratamiento médico (ketoconazol) o radioterapia como medidas de primera línea. Ahora bien, esta experiencia no ha sido

solo de nuestro medio; en la experiencia clínica presentada por el estudio turco previamente mencionado⁵⁰ solo el 55% de los casos de Cushing se les ofreció la vía transesfenoidal mientras que el 30% se manejó por la vía transcraneal.

Estudios reportan que las tasas de curación inicial de microadenomas por la vía transesfenoidal en manos experimentadas oscila entre un 80-90% con una tasa de recidiva de aproximadamente 10% mientras que en el caso de los macroadenomas la tasa de curación baja hasta un 50-60%; La curación en centros no experimentados puede ser de hasta un 50%⁴⁹. En cuanto a las complicaciones relacionadas con el tratamiento, el curso clínico de los pacientes del hospital México fue el esperado con lo descrito en la literatura. Si bien es cierto la cirugía transcraneal se relacionó con una mayor tasa de curación inicial que la transesfenoidal, un 86% vs un 50% y una menor recidiva(14.2% versus 37,5%) esto no se tradujo en un buen balance riesgo-beneficio ya que las complicaciones fueron más frecuentes con un 43% versus un 19% de hipopituitarismo, lo cual ya se ha definido en otras series al ser esta cirugía más agresiva con posibilidad de reseca mayor cantidad de tejido. Llamativamente y a pesar de lo anterior el porcentaje de pacientes que recibió radioterapia fue mayor en el grupo transcraneal con un 57,1% versus un 43,7% del grupo transesfenoidal. Esto más que traducir un deséxito de la cirugía transcraneal parece responder más a antiguas directrices de manejo donde se les administraba profilácticamente radioterapia posterior a la cirugía como se constató durante la revisión de los expedientes clínicos. Se desconoce si el porcentaje más elevado de macroadenomas pudo influenciar en el favorecimiento de estas prácticas. El 10% de síndrome de Nelson se reporta dentro de lo descrito en la literatura.

La curación del síndrome de Cushing endógeno en la población de estudio fue de un 65.7% en forma global después de un periodo medio de seguimiento de aproximadamente 9.92 años. Cuando separamos los datos vemos que solo la enfermedad de Cushing es la única etiología que presentó pacientes sin curación(ya sea por recidiva a la cirugía inicial o porque nunca lograron curación) siendo este porcentaje un 40% de los casos. Como se mencionó en párrafos anteriores, la curación en centros especializados en forma global (macro y microadenomas) gira alrededor del 80%⁴⁹. Con recaídas en los primeros 5 años entre un 5 a 10%, valores que se duplican si ampliamos el tiempo a los primeros 10 años. En la casuística de este estudio, un 40% sin curación a la última cita, el tiempo de espera a los efectos de la radioterapia, adrenalectomía pendiente, contraindicación a la adrenalectomía son factores que sezan dichos resultados con un valor mayor al esperado.

En el estudio a través de la prueba de Mann-Whitney se intentó relacionar diversos parametros clínicos y bioquímicos con la posibilidad de que a la última cita registrada en el expediente el paciente estuviera en curación. Aunque no se logró significancia estadística debido al tamaño limitado de la muestra si se perfiló un paciente con más posibilidades de curación y que se caracteriza consistentemente por tener patrones de menos severidad; en caso concreto el estudio mostró que las mujeres más jóvenes, menos obesas, con menos comorbilidades, con cortisolemias y cortisolurias más bajas y con lesiones más pequeñas (aplicable solo a los adenomas hipofisarios) tuvieron más oportunidad de permanecer en remisión a la última cita(independientemente de si requirieron o no reintervención o terapias de segunda línea). Esta tendencia resalta una enfermedad de menos agresividad y/o de menor tiempo de evolución lo que podría relacionarse con mejores posibilidades de éxito en las terapias primarias y secundarias.

Como se ha mencionado, por ejemplo, en el consenso del 2008 de Biller et al, factores predictores favorables de éxito en la cirugía hipofisiaria son la identificación de un microadenoma, la ausencia de macroadenoma y la no extensión extraselar. Se mencionan otros como la hipocortisolemia postquirúrgica (clínica y/o bioquímica) pero no se contempló ya que ante la ausencia de un protocolo quirúrgico estas determinaciones no se realizaron.

CONCLUSIONES

Sobre el registro de pacientes con Síndrome de Cushing

CONCLUSIÓN No. 1

La mayoría de las personas portadoras de estas patologías son valoradas en la Consulta Externa del servicio de endocrinología del Hospital México pero a la hora de buscar información en las oficinas de Registros Médicos existe una clara deficiencia de datos con los cuales correlacionar el registro de actas de sesiones clínicas, lo que limita el desarrollo de investigaciones posteriores.

CONCLUSIÓN No. 2

Existe una clara deficiencia en la confección de la hoja de egreso médico por parte del personal responsable adicional a un desconocimiento general de la clasificación del síndrome de Cushing por personal no endocrinológico que limita ampliamente la búsqueda de casos y eventuales investigaciones posteriores.

CONCLUSIÓN No. 3

Existen deficiencias de llenado del expediente clínico por parte de los médicos tratantes en donde se omite información básica sobre los hallazgos importantes de la enfermedad tanto al momento del diagnóstico como al seguimiento posterior al tratamiento lo que limitó recolectar información de mayor calidad.

Sobre el Síndrome de Cushing Endógeno

CONCLUSIÓN No. 4

La caracterización inicial de los pacientes con síndrome de Cushing endógeno atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años

(marzo 1993-marzo 2013) reflejo que la mayoría eran mujeres jóvenes con sobrepeso u obesidad, ya portadoras de trastornos metabólicos como intolerancia a los carbohidratos e hipertensión y con una sintomatología inicial de ganancia progresiva de peso, desarrollo de equimosis, trastornos menstruales y la debilidad. En los hallazgos físicos iniciales resaltaron las fascies cushingoides, la obesidad central y las estrías.

CONCLUSIÓN No. 5

La cortisoluria así como la prueba de supresión con dexametasona si demostraron ser pruebas útiles en el tamizaje de los pacientes con síndrome de Cushing endógeno de la población estudiada por lo que su uso es imprescindible.

CONCLUSIÓN No. 6

La tomografía como estudio de imagen en la localización de casos específicos de enfermedad de Cushing no demostró tener un desempeño adecuado por lo que la recomendación de las guías internacionales a favor de la resonancia magnética nuclear debe ser la pauta a seguir.

CONCLUSIÓN No. 7

La enfermedad de Cushing fue la causa más frecuente de síndrome de Cushing endógeno en los pacientes atendidos en el servicio de endocrinología del hospital México en los últimos 20 años (marzo 1993-marzo 2013) en concordancia con la estadística internacional.

CONCLUSIÓN No. 8

La terapia inicial ofrecida a la población de estudio, reflejó la transición generacional de los servicios involucrados ya que a pesar de existir lineamientos internacionales de manejo hubo un porcentaje importante de pacientes que por ejemplo se operaron por vía transcraneal, se les dio radioterapia sin cirugía o se adrenalectomizaron sin

hipofisectomias. Dicho manejo dista sustancialmente del abordaje actual, gracias en gran parte a las sesiones médicas conjuntas.

CONCLUSIÓN No. 9

La curación con la terapia ofrecida inicialmente fue inferior a la descrita internacionalmente, de igual forma la recaída fue mayor a la evidenciada en la literatura. Lo anterior es reflejo de la falta de experiencia del grupo quirúrgico al haber en nuestro medio poca casuística para desarrollarla.

CONCLUSIÓN No. 10

El perfil de paciente con síndrome de Cushing endógeno del hospital México predictor de curación fue el de mujeres más jóvenes, menos obesas, con menos comorbilidades, con cortisolemias y cortisolurias más bajas y con lesiones más pequeñas cuando identificadas.

RECOMENDACIONES

Sobre el registro de pacientes con Síndrome de Cushing

Sería recomendable que se llevara un registro formal de las distintas patologías relacionadas con Síndrome de Cushing en el Hospital México y demás entidades en salud con el fin de facilitar la elaboración de estudios a futuro.

RECOMENDACIÓN No. 1

A la jefatura médica del Servicio de Endocrinología y sus médicos asistentes, coordinar la divulgación de las guías de manejo y de práctica clínica del síndrome de Cushing; en especial a los residentes y especialistas vinculados con su manejo.

RECOMENDACIÓN No. 2

Elevar a las jefaturas médicas, quirúrgicas y de registros médicos la directriz del llenado adecuado y completo de los diagnósticos de egreso de los diferentes pacientes en lo referente a las patologías causantes de síndrome de Cushing.

Sobre el Síndrome de Cushing Endógeno

Esta patología requiere de una detección, diagnóstico y manejo más temprano y oportuno. Se encontró un porcentaje importante de casos donde los pacientes manifestaron un abanico clínico de manifestaciones años previos al diagnóstico, además de porcentajes importantes de complicaciones asociadas al momento del diagnóstico como la obesidad, diabetes mellitus e hipertensión.

RECOMENDACIÓN No. 3

A los médicos Endocrinólogos, coordinar esfuerzos a fin de divulgar al Cuerpo Médico Nacional información concerniente a la detección y diagnóstico adecuado del síndrome de Cushing.

RECOMENDACIÓN No. 4

A los médicos encargados de la atención de las personas portadoras de síndrome de Cushing, realizar un seguimiento más estrecho, con una mejor recolección de la información encontrada, enfatizando en las co-morbilidades (hipertensión arterial, diabetes mellitus, etc) que potencialmente afecten su calidad de vida.

RECOMENDACIÓN No. 5

Elaborar una hoja de consulta para la evaluación completa, ordenada y lógica de los pacientes con sospecha de síndrome de Cushing endógeno con el fin de optimizar la recolección de la información, agilizar la consulta y favorecer el desarrollo de estudios a futuro. .

RECOMENDACIÓN No. 6

Considerar la evaluación sistemática de estos pacientes en las diferentes sesiones clínicas del centro respectivo con el fin de analizar conjuntamente la línea de acción más correcta dado las limitantes en sensibilidad y especificidad que frecuentemente se observan en la evaluación de estos pacientes.

Importancia De La Interacción Con Servicios Relacionados

RECOMENDACIÓN No. 7

A la jefatura médica del Servicio de Endocrinología promover el desarrollo de sesiones conjuntas con los servicios relacionados en el manejo del síndrome de Cushing

endógeno como lo son otorrinolaringología, urología, cirugía general y neurocirugía con el fin de decidir conjuntamente la necesidad y viabilidad de estudios invasivos diagnósticos adicionales, vía de intervención y preparación del paciente para lograr el manejo integral que estos pacientes requieren y que actualmente no se brinda por el divorcio interdisciplinario.

RECOMENDACIÓN No. 8

Elaboración de un protocolo de manejo postoperatorio dirigido al personal médico no endocrinológico orientado a la toma de mediciones de reintervención, observación, reconsulta a endocrinólogo o egreso según los de parámetros clínicos y bioquímicos.

RECOMENDACIÓN No 9.

Promover el desarrollo de un centro de referencia nacional para el manejo del síndrome de Cushing endógeno, en especial el de origen hipofisario con el fin de desarrollar la experiencia necesaria para una mayor efectividad en la resolución dado la baja casuística que posee nuestro país.

Necesidad De Otras Investigaciones

Este es el primer estudio en el nivel nacional que analiza la estadística actual del síndrome de Cushing endógeno. Durante el proceso de investigación, se encontraron varias debilidades institucionales que obstaculizaron la búsqueda de una mayor muestra de pacientes. La escasa muestra conseguida influyó en la ausencia de significancia estadística en los resultados.

RECOMENDACIÓN No. 10

A las autoridades pertinentes de la Universidad de Costa Rica y de la Caja Costarricense de Seguro Social, facilitar la realización de más investigaciones relacionadas con patología asociada a Síndrome de Cushing.

Referencias

1. Cushing H: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism).1932 Bull Johns Hopkins Hosp ; 50:137-195.
2. Melmed S, Polonski K, Kronenberg H. Williams Textbook of Endocrinology. 12 ed. 2011. Elsevier Saunders. pp 497-515.
3. Govindan R. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. 2006. J Clin Oncol.;24(28):4539.
4. Lavin,N. Manual of Endocrinology and Metabolism. 4 edición. Editorial Spiral. 2009. pp: 131-148.
5. Lindholm J1, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen et al. Incidence and Late Prognosis of Cushing's Syndrome: A Population-Based Study. 2001. J Clin Endocrinol Metab 86: 117–123.
6. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach.1994. Clin Endocrinol (Oxf);40(4):479.
7. Dieterich KD, Gundelfinger ED, Lüdecke DK, Lehnert H. Mutation and expression analysis of corticotropin-releasing factor 1 receptor in adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas.1998. J Clin Endocrinol Metab;83(9):3327.
8. Boyar RM, Witkin M, Carruth A, Ramsey J. Circadian cortisol secretory rhythms in Cushing's disease. 1979. J Clin Endocrinol Metab.;48(5):760.
9. Roelfsema F, Pincus SM, Veldhuis JD. Patients with Cushing's disease secrete adrenocorticotropin and cortisol jointly more asynchronously than healthy subjects. 1998. J Clin Endocrinol Metab;83(2):688.

10. LIDDLE GW. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. 1960. *J Clin Endocrinol Metab*;20:1539.
11. Aron DC, Findling JW, Fitzgerald PA, Brooks RM, Fisher FE, Forsham PH, Et al. Pituitary ACTH dependency of nodular adrenal hyperplasia in Cushing's syndrome. Report of two cases and review of the literature. 1981. *Am J Med*;71(2):302.
12. Smals AG, Pieters GF, van Haelst UJ, Kloppenborg PW. Macronodular adrenocortical hyperplasia in long-standing Cushing's disease. 1984. *J Clin Endocrinol Metab*;58(1):25.
13. A. Bhansali. Ectopic Cushing's syndrome: Experience from a tertiary care centre. 2009. *Indian J Med Res* 129, pp 33- 41.
14. Howlett TA, Drury PL, Perry L, et al: Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production.1986. *Clin Endocrinol (Oxf)*; 24:699-713.
15. DAVID N. ORTH. CUSHING'S SYNDROME. 1995. *N Engl J Med*; 322: 791-03.
16. J.M. Miralles García. Hiper cortisolismo de origen suprarrenal: síndrome de Cushing. 2008. *Medicine*;10(15):967-75.
17. Sakai Y.. High expression of cytochrome b5 in adrenocortical adenomas from patients with Cushing's syndrome associated with high secretion of adrenal androgens. 1993. *J Clin Endocrinol Metab*;76(5):1286.
18. Young Jr WF, Carney JA, Musa BU, et al: Familial Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease: reinvestigation 50 years later.1989. *N Engl J Med* ; 321:1659-1664.
19. Carney, JA, Young, WF Jr. Primary pigmented nodular adrenocortical disease and its associated conditions. 1992. *Endocrinologist*; 2:6.

20. Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. 2001. *Endocr Rev*;22(1):75.
21. Howlett TA, Rees LH, Besser GM. Cushing's syndrome. 1985. *Clin Endocrinol Metab*;14(4):911.
22. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome—killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. 1982. *Lancet*;2(8299):646.
23. Koch CA. Spinal epidural lipomatosis in a patient with the ectopic corticotropin syndrome. 1999. *N Engl J Med*;341(18):1399.
24. Urbanic RC, George JM. Cushing's disease--18 years' experience. 1981. *Medicine (Baltimore)*;60(1):14.
25. Penezić Z. Gonadotropin pulsatility in Cushing's syndrome compared with polycystic ovary syndrome. 2005. *Gynecol Endocrinol*; 20(3):150.
26. Nieman LK. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. 2008 *J Clin Endocrinol Metab*;93(5):1526.
27. Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. 1979. *Metabolism*;28(9):955.
28. Elamin MB. Accuracy of diagnostic tests for Cushing's syndrome: a systematic review and metaanalyses. 2008. *J Clin Endocrinol Metab*;93(5):1553.
29. Batista DL. Diagnostic tests for children who are referred for the investigation of Cushing syndrome. 2007. *Pediatrics*;120(3):e575.
30. Invitti C. 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. 1999. *J Clin Endocrinol Metab*;84(2):440.

31. Liddle GW. Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. 1960. *J Clin Endocrinol Metab*;20:1539.
32. Blethen SL, Chasalow FI. Overnight dexamethasone suppression test: normal responses and the diagnosis of Cushing's syndrome. 1989. *Steroids*;54(2):185.
33. Meikle AW. Dexamethasone suppression tests: usefulness of simultaneous measurement of plasma cortisol and dexamethasone. 1982. *Clin Endocrinol (Oxf)*;16(4):401.
34. Laudat MH. Salivary cortisol measurement: a practical approach to assess pituitary-adrenal function. 1988. *J Clin Endocrinol Metab*;66(2):343.
35. Veldhuis JD. Amplitude, but not frequency, modulation of adrenocorticotropin secretory bursts gives rise to the nyctohemeral rhythm of the corticotropic axis in man. 1990. *J Clin Endocrinol Metab*;71(2):452.
36. Selvais P. Cushing's disease: a comparison of pituitary corticotroph microadenomas and macroadenomas. 1998. *Eur J Endocrinol*;138(2):153.
37. Dichek HL. A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test and the overnight 8-mg dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. 1994. *J Clin Endocrinol Metab*;78(2):418.
38. Reimondo G. The corticotrophin-releasing hormone test is the most reliable noninvasive method to differentiate pituitary from ectopic ACTH secretion in Cushing's syndrome. 2003. *Clin Endocrinol (Oxf)*;58(6):718.
39. Doppman JL. Petrosal sinus sampling for Cushing syndrome: anatomical and technical considerations. Work in progress. 1984. *Radiology*;150(1):99.

40. Bonelli FS. Adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome: sensitivity and specificity of inferior petrosal sinus sampling. 2000. AJNR Am J Neuroradiol;21(4):690.
41. Biller BM. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. 2008. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(7):2454.
42. Estrada J. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. 1997. N Engl J Med;336(3):172.
43. Chow JT. Bilateral laparoscopic adrenalectomy for corticotrophin-dependent Cushing's syndrome: a review of the Mayo Clinic experience. 2008. Clin Endocrinol (Oxf);68(4):513.
44. Aniszewski JP. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. 2001. World J Surg;25(7):934.
45. Plotz. The natural history of Cushing's syndrome. 1952. Am J Med. 1952;13(5):597.
46. Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA Jr, Laws ER Jr. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. J Neurosurg 2005; 103:448.
47. Semple PL, Laws ER Jr. Complications in a contemporary series of patients who underwent transsphenoidal surgery for Cushing's disease. J Neurosurg 1999; 91:175.
48. Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea ML, et al. Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. J Neurooncol 2007; 84:79.

ANEXOS

Anexo No. 1 Instrumento de recolección de datos

“Síndrome de Cushing Endógeno en Costa Rica: Experiencia Clínica de los últimos 20 años (Marzo 1993-Marzo 2013) en el Hospital México”

Datos Personales

Expediente

Edad

Provincia

Sexo

Valores antropométricos

Presión Arterial Sistólica

Presión Arterial Diastólica

Peso

Talla

Índice de masa corporal (IMC) y nivel de IMC

Síntomas Clínicos Manifestados por el paciente

Ganancia de peso

Facilidad de moretones

Cambios psicológicos

Impotencia

Trastornos menstruales

Debilidad muscular

Intolerancia a carbohidratos/diabetes mellitus

Uso de antidiabéticos orales si o no y subdividirlos si solo usaba 1, 2 ó 3

Uso de insulina o no.

Hipertensión arterial

Número de fármacos antihipertensivos subdividirlos en solo 1, 2 ó 3.

Signos Clínicos encontrados por el médico en el paciente

Obesidad centrípeta

Plétora Facial

Jiba

Grasa Supraclavicular

Acné

Hirsutismo

Atrofia muscular

Estrías

Valores Bioquímicos Basales

Cortisolemia basal

Cortisoluria 24 horas 1 y 2

ACTH

Pruebas dinámicas de Supresión

Cortisolemia posterior a 1 mg de dexametasona

Cortisolemia posterior a 8mg de dexametasona

Estudios de Imágenes iniciales

Tomografía(TAC)/Resonancia(RMN) inicial

Tamaño de la lesión encontrada

Causa(etilogía) de la enfermedad

Enfermedad de Cushing

Adenoma Suprarrenal

Tumor Ectópico

Hiperplasia suprarrenal

Tratamiento Inicial

Tipo de cirugía inicial

Necesidad o no de ketoconazol (medicamento)

Respuesta al tratamiento inicial

Curación con la cirugía inicial si o no.

Mejoría en:

Ganancia de peso

Facilidad de moretones

Cambios psicológicos

Impotencia

Transtornos menstruales

Debilidad muscular

Obesidad centrípeta

Plétora Facial

Jiba

Grasa Supraclavicular

Acné

Hirsutismo

Atrofia muscular

Estrías

TAC/RMN postquirúrgica hubo o no persistencia de la lesión

Recidivó o no y tiempo en que ocurrió.

Terapias Adicionales

Radioterapia

Adrenalectomía

Complicaciones

Hipopituitarismo

Síndrome de Nelson

Status actual

Último peso

Curación a la última cita

Antihipertensivos finales subdividir por números

Insulinemia final.