



Universidad Nacional
SAN LUIS GONZAGA



[Reconocimiento-CompartirIgual 4.0 Internacional](#)

Esta licencia permite a otras combinar, retocar, y crear a partir de su obra, incluso con fines comerciales, siempre y cuando den crédito y licencia a las nuevas creaciones bajo los mismos términos. Esta licencia suele ser comparada con las licencias copyleft de software libre y de código abierto. Todas las nuevas obras basadas en la suya portarán la misma licencia, así que cualesquiera obras derivadas permitirán también uso comercial.

<http://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>

**UNIVERSIDAD NACIONAL “SAN
LUÍS GONZAGA”**

ESCUELA DE POST GRADO

**TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE MAESTRO EN
MEDICINA HUMANA**

TÍTULO

**FACTORES ASOCIADOS AL DIAGNOSTICO
PRECOZ DE LA ENFERMEDAD DE
CUSHING EN PACIENTES PEDIATRICOS EN EL
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS,
2010 - 2017**

PRESENTADO POR:

BACHILLER: MONICA JULISSA ANGULO

BARRANCA

ICA 2021

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de investigación a mis queridos padres Flor y Alejandro, por su invaluable apoyo constante e incondicional amor; a mi esposo Cristhian y a mis hijos Joaquín y Sol María por su apoyo y comprensión por el menor tiempo dedicado a ellos durante este estudio.

AGRADECIMIENTO

Mis sinceros agradecimientos a los docentes y autoridades de la Escuela de Posgrado por hacer posible la conclusión de mis estudios en la maestría en Medicina Humana.

RECONOCIMIENTO

Expreso mi más especial reconocimiento al Cuerpo Médico, Equipo de Enfermería y Personal de Apoyo del Area de Endocrinología Pediátrica del Hospital Nacional “Edgardo Rebaglioni Martins” por el apoyo que me brindaron para realizar este trabajo de investigación.

INDICE	Página
Resumen	7
Contra caratula	10
Introducción	11
Capítulo I: Marco Teórico	12
1. Antecedentes	12
2. Antecedentes Internacionales	12
3. Antecedentes Nacional	14
4. Antecedentes Locales	15
5. Bases teóricas	15
6. Marco Conceptual	20
Capítulo II: Planteamiento del Problema	23
2.1 Situación Problemática	23
2.2 Formulación del Problema	25
2.2.1 Problema General	25
2.3 Justificación e Importancia de la Investigación	26
2.3.1 Justificación	26
2.3.2 Importancia	26
2.4 Objetivo de la Investigación	27
2,4,1 Objetivo General	27
2.5 Hipótesis de la Investigación	28
2.5.1 Hipótesis General	28
2.6 Variables de la Investigación	28
2.6.1 Identificación de las variables	28
2.6.2 Operacionalización de variables	28
Capítulo III: Metodología de la Investigación	29
3.1 Tipo, Nivel y Diseño de la Investigación	29
3.2 Población y Muestra	30
Capítulo IV: Técnicas e Instrumentos de Investigación	30
4.1 Técnicas de Recolección de Datos	30
4.2 Instrumentos de Recolección de Datos	31
4.3 Técnicas de Procesamiento, Análisis e Interpretación de resultados	31

Capítulo V: Contrastación de Hipótesis	32
Capítulo VI: Presentación, Interpretación y Discusión de Resultados	33
6.1 Presentación e Interpretación de Resultados	34
6.2 Discusión de Resultados	39
Conclusiones	42
Recomendaciones	44
Fuentes de Información	45
Anexos	48

RESUMEN

El presente estudio tiene como objetivo presentar las características clínicas y diagnósticas de una cohorte de 4 niños tratados en la unidad de endocrinología pediátrica los últimos 7 años en el hospital Edgardo Rebagliati Martins.

La forma más frecuente de Síndrome de Cushing ACTH dependiente, es la enfermedad de Cushing, es también un diagnóstico clínico inusual en la etapa pediátrica y adolescente. La enfermedad de Cushing (EC), se describe como origen de un adenoma hipofisario corticotropo secretor de ACTH y se asocia con una morbilidad significativa en los niños; por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento temprano son críticos para un óptimo resultado terapéutico.

La Enfermedad de Cushing en edad pediátrica manifiesta una serie de características distintas del paciente adulto, con un impacto significativo sobre la ganancia de peso, el crecimiento lineal y del desarrollo puberal. El diagnóstico precoz sigue siendo un reto importante debido a la frecuente falta de apreciación de la naturaleza de esta patología.

Los resultados permitieron determinar que la totalidad de los pacientes investigados tuvieron enfermedad de Cushing ACTH-dependiente, y no se encontró ninguno no ACTH-dependiente. Observamos también que el compromiso del crecimiento y el peso en rangos de obesidad estuvieron presentes en el 100% de los pacientes, el hirsutismo y la hipertensión solo se presentó en un 25% de los pacientes. El 75 % de nuestros pacientes estudiados tuvo como origen de consulta pediátrica recurrente: el incremento de peso, los cambios en el rendimiento escolar y los cambios en el estado de ánimo. La resonancia magnética identificó una lesión hipofisaria en el 25% de los pacientes, siendo necesaria la cateterización bilateral de los senos potrosos inferiores. El Gold estándar para el diagnóstico bioquímico fue a través de la medida del Cortisol Libre Urinario (CLU), el cual presentó rangos anormales en la totalidad de los pacientes.

El cortisol sérico de la medianoche y la supresión con dexametasona a dosis bajas y altas (LDDST - HDD) obtuvieron buenos índices de sensibilidad y se identificaron todos los pacientes con Enfermedad de Cushing.

El estudio comprende: Capítulo I Marco Teórico, Capítulo II Planteamiento del Problema, Capítulo III Metodología de la Investigación, Capítulo IV Técnica

e Instrumentos de la Investigación, Capítulo V Contrastación de la Hipótesis y Capítulo VI Presentación, Interpretación y Discusión de Resultados. Conclusiones y Recomendaciones.

ABSTRACT

The present study aims to present the clinical and diagnostic characteristics of a cohort of 4 children treated in the last 7 years in the pediatric endocrinology unit of the Edgardo Rebagliati Martins hospital. The most common form of ACTH-dependent Cushing Syndrome is Cushing's disease, it is also an unusual clinical diagnosis in the pediatric and adolescent stage. Cushing's disease (CD) is described as the cause of an ACTH-secreting corticotropic pituitary adenoma and is associated with significant morbidity in children; therefore, early diagnosis and treatment are critical for optimal therapeutic outcome.

Cushing's disease in pediatric age shows a series of different characteristics of the adult patient, with a significant impact on weight gain, linear growth and pubertal development. Early diagnosis continues to be a major challenge due to the frequent lack of appreciation of the nature of this pathology.

The results made it possible to determine that all the investigated patients had ACTH-dependent Cushing's disease, and none were found to be non-ACTH-dependent. We also observed that the compromise of growth and weight in obesity ranges were present in 100% of the patients, hirsutism and hypertension were present in only 25% of the patients. 75% of our studied patients had recurrent pediatric consultation as reasons: weight gain, changes in school performance and changes in mood. Magnetic resonance imaging identified a pituitary lesion in 25% of the patients, requiring bilateral catheterization of the inferior pituitary sinuses. The gold standard for biochemical diagnosis was through the measurement of Free Urinary Cortisol (ULC), which presented abnormal ranges in 100% of the patients. Serum cortisol at midnight and suppression with dexamethasone at low and high doses (LDDST - HDD) obtained good sensitivity indexes and all patients with Cushing's disease were identified.

The study includes: Chapter I Theoretical Framework, Chapter II Problem Statement, Chapter III Research Methodology, Chapter IV Technique and Research Instruments, Chapter V Contrasting the Hypothesis and Chapter VI Presentation, Interpretation and Discussion of Results. Conclusions and recommendations.

CONTRACARATULA

MAESTRIA: MEDICINA HUMANA

TITULO DEL TRABAJO: FACTORES ASOCIADOS AL DIAGNÓSTICO PRECOZ DE LA ENFERMEDAD DE CUSHING EN PACIENTES PEDIATRICOS EN EL HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS, 2010 - 2017

AUTOR: BACHILLER MONICA JULISSA ANGULO BARRANCA

ASESOR: DR. LUÍS ERNESTO CUROTTTO PALOMINO

INTRODUCCIÓN:

El presente estudio se desarrolla en el servicio de Especialidades pediátricas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en relación a los factores asociados a la enfermedad de Cushing (EC). Esta enfermedad es la forma más común del Síndrome de Cushing (SC) ACTH dependiente y es un diagnóstico clínico inusual en pacientes en edad pediátrica y adolescentes.

Aproximadamente un 10% de nuevos casos por año son reportados en niños y adolescentes menores de 18 años.

La EC podría tener su origen en un adenoma hipofisario corticotropo secretor de ACTH y se asocia con una morbilidad significativa en los pacientes pediátricos. El SC se puede dividir en: dependiente de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), e independiente de esta. Por lo tanto, el diagnóstico y el tratamiento temprano son críticos para un óptimo resultado terapéutico.

La investigación recolecta los datos clínicos pertenecientes a pacientes en edad pediátrica que acudieron en demanda de atención en el hospital Rebagliati Martins durante los años 2010 al 2017.

CAPITULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 ANTECEDENTES

1.1.1. ANTECEDENTES INTERNACIONALES

Existen varios estudios que han demostrado la importancia de reconocer de forma temprana las características clínicas, el diagnóstico y el tratamiento de pacientes con EC.

El Síndrome de Cushing y la Enfermedad de Cushing afecta a todos los grupos de edades, pero los datos epidemiológicos en pacientes pediátricos son muy limitados. Por lo que evaluar su prevalencia, incidencia, características clínicas, diagnóstico oportuno y tratamiento, toma una importante relevancia.

Johanne Marie Holts y colaboradores en mayo del 2017 realizó un estudio de cohorte, en 40 pacientes en edad pediátrica con SC con una media de edad al diagnóstico de 13.8 años, el 58% eran mujeres y el 70% tenía adenomas hipofisarios productores de hormona adrenocorticotrópica. Durante el seguimiento, a estos pacientes con CS (excluyendo tres casos malignos) tenían un mayor riesgo de ser diagnosticados con infecciones (índice de incidencia estandarizada (SIR) 3.24, IC 95% 1.05-7.54) e infertilidad (SIR 4.56, IC 95% 1.48-10.63) Los tres pacientes con carcinoma adrenocortical murieron poco después del diagnóstico, pero la mortalidad no aumentó en los pacientes restantes. Holts concluyó que el SC es rara en la población pediátrica y el riesgo de morbilidad relacionado con infecciones e infertilidad es elevado y merece mayor atención ⁽¹⁾

María Güemes ⁽²⁾ y colaboradores (2016), presentaron una revisión retrospectiva de 30 pacientes pediátricos con EC en un periodo de 30 años (26 varones y 14 mujeres) con una edad media de presentación de 8,9 años y las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron el aumento de peso, hirsutismo, acné y la hipertensión arterial.

La presencia del retardo en el crecimiento estuvo presente en 11 de 30 pacientes. El promedio de la desviación estándar (DE) del índice de masa corporal (IMC) se reportó en + 2,1. El cortisol libre urinario (CLU) fue anormal en 17 de 18 pacientes, las mediciones del cortisol de medianoche y la prueba de supresión con dexametasona, a dosis bajas (LDDS) y a dosis alta (HDD), fue anormal en el 100% de los pacientes.

Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía y terapia de reemplazo de cortisol. Los diagnósticos finales fueron de 16 pacientes con EC, 1 paciente con enfermedad suprarrenal, 2 con lesiones ACTH ectópico y 1 caso de etiología no identificada. El seguimiento de estos pacientes después de 1 años el IMC y presión arterial (PA) se normalizaron en la mayoría de éstos y en casi la mitad de ellos se suspendió el reemplazo con hidrocortisona.

Helen Storr (2014), publica una serie casos de 52 pacientes pediátricos con diagnóstico de SC donde el 37% de estos pacientes tenían talla baja al momento del diagnóstico, pero la velocidad de crecimiento era inferior a la normal en todos los pacientes, El IMC y la DE, fue generalmente elevada, por encima de 1,5 DE. ⁽³⁾

Helen L Storr y Martin O Savage, publicaron recientemente en *European Journal of Endocrinology* (2015), una revisión sobre manejo de SC en pacientes pediátricos, donde establecen diferencias entre las características clínicas de la EC en niños y en adultos. Una de las características clínicas claves en los niños incluye aumento de peso, un cambio en la apariencia facial y la falta de crecimiento. La mayoría de estos pacientes tienen un aspecto tipo cushingnoide. El promedio duración de los síntomas antes del diagnóstico en 43 pacientes en edad pediátrica con EC fue 2.5 ± 1.7 años (rango de 0.3 - 6.6 años). La detección del crecimiento, tradicionalmente reconocida como una característica clave en la clínica de EC en los niños, puede ser menos evidente.

Otro aspecto importante de la evaluación física en los niños y adolescente con EC, es el examen del desarrollo sexual secundario. La mayoría de los niños muestran signos de virilización anormal con crecimiento de los genitales en los

niños, con aumento de volúmenes testicular o el crecimiento de vello púbico, y en las niñas con el incremento del desarrollo de las mamas. Estas características indican exposición anormal a los andrógenos suprarrenales combinados con la deficiencia de gonadotropina. ⁽⁴⁾

En el 2014 Harshal Ramesh y colaboradores estudiaron las características clínicas, bioquímicas y de imagen 40 pacientes con tumores hipofisarios corticotrópicos como causa de enfermedad de Cushing. De 40 pacientes, había 15 (37,5%) hombres y 25 (62,5%) mujeres. La edad media de presentación fue 26.7 ± 9.3 años. Concluyendo además que el diagnóstico temprano fueron mejores predictores para la remisión quirúrgica. ^{(5) (6)}

En el 2010 Shrikrishna V. Y colaboradores realizaron un análisis retrospectivo de 48 pacientes con EC, (29 hombres; 19 mujeres) con edad media fue de 14,84 años (rango 9-19 años). Encontrando en la mayoría de estos niños con EC un retrasado la edad ósea que se correlacionó significativamente con su edad cronológica y SDS de altura en el momento del diagnóstico. Concluyeron que el diagnóstico temprano puede reducir la demora en la maduración esquelética y, por lo tanto, contribuir al crecimiento óptimo de recuperación. ⁽⁷⁾

1.1.2. ANTECEDENTES NACIONALES

Los reportes nacionales en el área pediátrica, son realmente escasos. En el año 2003, el servicio de endocrinología pediátrica del Instituto Nacional de Salud del Niño en Perú, reportó la casuística de 12 años, de pacientes con etiología de SC endógeno. En este estudio se presentaron las características clínicas de estos pacientes en relación a: sexo, edad de inicio de la enfermedad, frecuencia de los signos y síntomas, así como los resultados de los exámenes auxiliares, tanto de los estudios por imágenes como del laboratorio. ⁽⁶⁾

Los resultados fueron presentados en dos grupos etarios, utilizando la edad de 7 años como punto de corte.

El 100% del grupo de niños menores de siete años tuvieron adenoma suprarrenal confirmado por anatomía patológica. El sexo femenino predominó en una relación de 6:1 en comparación con los pacientes de sexo masculino, el inicio de los síntomas tuvo una edad promedio de 1.7 años (0.3 - 5.2), la primera

consulta al servicio de endocrinología pediátrica reportó una edad promedio de 2.4 años (0.9 - 5.2). La predominancia de los signos y síntomas en orden de frecuencia reportados fue: ganancia de peso en el 100% de los casos, el 85.7%, presentaron hipertricosis e hirsutismo, 57.1% hipertensión arterial y polifagia; 42.9% tuvo acné y pubarquia, la cliteromegalia, voz ronca, polidipsia, irritabilidad, retardo del crecimiento, rubicundez y giba se reportó en un 28.6%, y finalmente, 14.3% de los pacientes presentó estrías en la piel.

En cuanto a los niños mayores de 7 años; se confirmó hipercortisolismo mediante pruebas de laboratorio en 4 de ellos, el sexo masculino fue predominante en una relación de 3:1 frente a las niñas. La edad promedio de los síntomas fue de 10.2 años y la edad promedio en la primera consulta fue de 13.4 años.

La ayuda diagnóstica por imágenes: tomografía axial computarizada (TAC) o Resonancia magnética (RS) se realizó en el 50% de este grupo de pacientes por limitaciones económicas, diagnosticándose adenoma hipofisario en dos pacientes de este grupo de pacientes.

1.1.3. ANTECEDENTES LOCALES

No hubo casos

1.2. BASES TEÓRICAS

El síndrome de Cushing (SC) es una entidad rara, especialmente en los niños. La causa más común es exógena o iatrogénica, resultado de la administración crónica de glucocorticoides o ACTH. La causa endógena más común en los niños es la sobreproducción de ACTH y la enfermedad de Cushing (EC) en el 75% de los casos en niños mayores de 7 años.⁽⁷⁾ La causa secundaria puede deberse a un micro adenoma y, raramente, a un macro adenoma hipofisario. En niños menores de 7 años, las causas adrenales de la EC (adenoma, carcinoma, o hiperplasia bilateral) son más comunes. La producción ectópica de ACTH ocurre raramente en niños pequeños, siendo responsable de menos del 1% de los casos de SC.

El SC en la mayoría de los niños tiene un inicio insidioso; el síntoma predominante es la ganancia de peso acompañado de la disminución de la velocidad de crecimiento. Otros síntomas son: plétora facial, cefalea e hipertensión. Los niños púberes pueden presentar virilización. Las manifestaciones de la piel incluyen las estrías, acné violáceos y acantosis nigricans. En comparación con pacientes adultos, trastornos del sueño, debilidad muscular y problemas con la memoria son menos comunes en los niños con SC.⁽⁸⁾

El diagnóstico del SC debe documentar la presencia de hipercortisolismo, este paso se debe ser solicitado en la consulta ambulatoria. El ciclo circadiano del cortisol y ACTH sérico por su naturaleza en el ciclo circadiano, no representa un valor diagnóstico con una sola medida anormal realizada en el laboratorio.

Las pruebas de primera línea para el diagnóstico de hipercortisolismo: excreción de cortisol libre en la orina de 24 horas (CLU) , esta prueba debe ser corregida según el área de superficie corporal, creatinina urinaria. A menudo es difícil obtener orina de 24 horas con precisión, particularmente en la población pediátrica, por lo que se recomienda dos tomas de CLU en diferentes días. La prueba de supresión de dexametasona a dosis bajas (ETS) consiste en la administración oral de 20 ug/kg de dexametasona (hasta un máximo de 1 mg) a las 23h, y la medida del cortisol sérico a la mañana siguiente a las 8h. Si el resultado de cortisol sérico es mayor que 1,8 ug/dl entonces se requerirá una evaluación adicional. Se debe resaltar que el 5% al 10% de los pacientes pueden presentar hipersecreción de cortisol intermitente o cíclica y, en ese caso, pueden manifestar resultados normales para ambas pruebas.⁽⁹⁾

La concentración de cortisol en la saliva es la tercera prueba de primera línea, ésta prueba está altamente correlacionada con la de cortisol libre plasmático, es independiente del flujo salivar y estable a temperatura ambiente durante una semana.

Los valores de referencia normales son test-dependientes y deben ser validados para cada laboratorio. La mayor disponibilidad de ensayos comerciales validados todavía es necesaria. Puede ser particularmente útil en la investi-

gación de SC cíclica, cuando se recomienda el seguimiento continuo del paciente, incluyendo la evaluación del crecimiento con mediciones repetidas de CLU o de cortisol salivar por la noche a lo largo del tiempo.

La etiología del hipercortisolismo debe ser determinada por la dosificación de ACTH en plasma, ETS con altas dosis (80 ug/kg, en el niño) y prueba de estímulo con CRH. Esta droga tiene problemas de comercialización; los estudios en mayor número de pacientes pediátricos son necesarios para estandarizar la prueba de estímulo con Desmopresina (DDAVP).^{(10) (4)}

Cuando los exámenes bioquímicos sugieren una fuente suprarrenal primaria, la tomografía de abdomen es el examen de elección.

Cuando se sugiere la fuente dependiente de ACTH, la resonancia nuclear magnética es obligatoria. El muestreo del seno petroso inferior (BIPSS) para la medida del cortisol/ACTH puede ser necesario en algunos pacientes (ACTH dependiente en ausencia de imagen o disociación de respuestas ante las pruebas diagnósticas).⁽¹¹⁾

La enfermedad de Cushing (EC) es la forma más común de síndrome de Cushing ACTH dependiente y es un diagnóstico clínico de baja frecuencia en pacientes pediátricos y adolescentes. La EC tiene como causa predominante la presencia de un adenoma corticotropo hipofisario secretor de ACTH y se asocia con una morbilidad significativa en los niños; por lo tanto, el diagnóstico y tratamiento tempranos son críticos para un resultado terapéutico óptimo.^{(14) (13)}

En la revisión de Storr HL, Savage MO se destaca las características clínicas y bioquímicas claves de los pacientes pediátricos con CD y evaluó las prácticas actuales en el diagnóstico y manejo. Su trabajo fue basado en 47 casos de pacientes pediátricos con enfermedad de Cushing (EC) del St Bartholomew's and the Royal London Hospitals durante 30 años.⁽⁹⁾

Las características clave de presentación en los niños incluyen aumento de peso, un cambio en la apariencia facial y la falta de crecimiento. En esta revisión la serie de pacientes pediátricos con EC, todos los niños excepto uno presentó evidencia de aumento de peso (IMC promedio de SDS en el diagnóstico 2.7 ± 1.6 ; rango 0.0 - 9.2) y todos los pacientes tuvieron un cambio en la apariencia facial.⁽³⁾

Aunque hay un espectro de características clínicas, en la mayoría de los pacientes pediátricos presentan una apariencia típica Cushingoide. La presentación sutil o subclínica o incluso las características cíclicas parecen ser poco frecuentes.

El inicio de la enfermedad suele ser insidioso y los padres y los médicos de familia pueden no reconocer la naturaleza patológica del cambio en la apariencia del niño, lo que retrasa significativamente el diagnóstico. La duración media de los síntomas antes del diagnóstico en 43 pacientes pediátricos con EC fue de $2,5 \pm 1,7$ años (rango 0,3 a 6,6 años).⁽¹⁴⁾

El diagnóstico precoz de síndrome de Cushing en niños tiene como signo importante el retraso en el crecimiento, el cual se evidencia simultáneamente con el incremento de peso. Esto es una característica obvia en la tabla de crecimiento de los pacientes que aún están creciendo mucho antes de que se desarrollen síntomas clínicos completos.⁽¹⁵⁾

El fracaso del crecimiento, reconocido tradicionalmente como una característica clínica clave de la hipercortisolemia en niños, puede ser menos obvio. En esta serie de revisión, solo el 37% de 52 niños con CS debido a un rango de etiologías, en realidad tenían baja estatura (talla ≤ -2 SD) en el momento del diagnóstico, pero la velocidad de crecimiento cuando estaba disponible era subnormal en todos los pacientes (H Storr 2014, observaciones no publicadas). Sin embargo, en la presentación, más del 95% de los sujetos demostró un contraste sorprendente entre la SDS de altura, que casi siempre estuvo por debajo de 0, y la SDS de IMC, que generalmente se elevó por encima de 1.5 SDS. Esta característica auxológica distingue CS de sujetos con obesidad simple, donde la mayoría de los niños son altos.

Otro aspecto importante de la evaluación física en pacientes pediátricos con EC es el examen del desarrollo sexual secundario. La mayoría de los niños muestra signos de virilización anormal con vello púbico avanzado y crecimiento genital en niños en asociación con volúmenes testiculares pre púberes o crecimiento de vello púbico en niñas con desarrollo de senos pre púberes. Estas características indican una exposición anormal a los andrógenos suprarrenales combinados con deficiencia de gonadotropinas.^{(16) (17)}

Las características del CD pediátrico están bien documentadas han mostrado algunas diferencias interesantes en comparación con los pacientes adultos.

La Enfermedad de Cushing (EC) es la causa más común de Síndrome de Cushing (CS) en la etapa escolar, representando el 75 - 80% de todos los casos en comparación con el 49 - 71% de los casos de adultos. Los adenomas secretores de ACTH en la infancia representan el 54,8% de todos los adenomas hipofisarios de 0 a 11 años y el 29,4% de 12 a 17 años. ⁽⁴⁾

Por lo tanto, la EC es la causa más común de CS, se describe que más de la mitad de los adenomas hipofisarios fueron en niños menores de 11 años, representando el 75% de todos los casos de CS en niños mayores de 5 años. En niños menores de 5 años, las causas suprarrenales (adenoma, carcinoma o hiperplasia suprarrenal bilateral) son las causas más frecuentes.

En 182 casos de EC pediátrica extraídos de la literatura, la edad media de presentación fue de 14,1 años. La edad media de presentación en la serie de revisión de Storr fue de 12.3 ± 3.5 años (rango 5.7 - 17.8). En adultos, la EC tiene una preponderancia por el sexo femenino, contrario a ello en la edad pediátrica se establece el predominio por el sexo masculino con una prevalencia de 63% en hombres, en comparación al 79% en el sexo femenino reportado en una serie de casos pediátricos y adultos.

En cuanto a la incidencia en la edad pediátrica fue igual para ambos sexos ⁽³⁾. La base para esta posible diferencia biológica dependiente del género no está clara actualmente. ^{(20) (4)}

Una vez que se sospecha de CS, el paciente pediátrico requiere una investigación utilizando un protocolo formal para asegurar un diagnóstico preciso y la definición de la etiología. Una vez que se diagnostica la EC, el objetivo principal del tratamiento es la rápida normalización del cortisol sérico, que es particularmente importante en los niños debido a los efectos adversos de la hipercortisolemia prolongada sobre el crecimiento y el desarrollo. Una vez establecida la remisión de la EC, la gestión posterior al tratamiento también presenta desafíos para la optimización del crecimiento, el desarrollo puberal y la composición corporal.

Por lo tanto, el objetivo del clínico debe ser diagnosticar CS temprano, mucho antes de que se desarrollen las características clínicas clásicas de éste síndrome, arriba descritos. Esto es muy importante porque incluso en individuos con tipos hereditarios de CS, existe una penetrancia variable: la mayoría de los pacientes presentan CS grave, sin embargo, un grupo de estos puede presentar de forma insidiosa el síndrome de Cushing de forma cíclica o atípica. La morbilidad y mortalidad aumentan en CS. ⁽¹⁵⁾

Los adenomas hipofisarios en la enfermedad de Cushing (EC) suelen ser pequeños y difíciles de visualizar. La cateterización de los senos venoso petroso inferior bilateral (BIPSS) antes y después de la estimulación CRH ovina se usa de preferencia para pacientes que tienen síndrome de Cushing dependiente de ACTH y resonancia magnética no contrastada (MRI) o resonancia magnética con hallazgos sugerentes pero datos bioquímicos inconsistentes. ⁽²¹⁾

En el 2006 Batista y colaboradores en un estudio retrospectivo de 141 con EC ACTH dependiente, realizaron una comparación entre la lateralización de la secreción de ACTH durante el BIPSS con los hallazgos quirúrgicos para la localización de un microadenoma. De un total de 94 pacientes, (49 hombres y 45 mujeres), con un rango de edad de 5.3 a 18.7 años, en quienes se sometieron a BIPSS. la localización de un microadenoma detectado por ésta técnica coincidió con la ubicación quirúrgica solo el 58% de los casos (IC del 95%). ⁽²¹⁾

La rareza de la CS pediátrica en la práctica clínica subraya el hecho de que este diagnóstico puede pasarse por alto. Sin embargo, el reconocimiento temprano de las características sobresalientes de EC es crucial para permitir un diagnóstico rápido y un tratamiento efectivo. ^{(19) (4)}

1.3. MARCO CONCEPTUAL

CORTISOL:

Es una hormona esteroidea, o glucocorticoide, producida por la glándula suprarrenal. Permite responder a situaciones estresantes, como la enfermedad,

y afecta a la mayoría de los tejidos corporales. La producción se realiza en pulsos, principalmente a primera hora de la mañana y disminuye por la noche.

ACTH:

Hormona Adrenocorticotropica producida por la Hipófisis que se localiza en la silla turca a nivel cerebral.

HIPERCORTISOLEMIA:

Exceso de producción de cortisol; un exceso de cortisol puede tener diferentes causas, puede surgir porque la glándula suprarrenal emite demasiada cortisona, o porque se han suministrado al cuerpo glucocorticoides durante un tratamiento de larga duración.

SINDROME DE CUSHING (SC):

Síndrome de Cushing se caracteriza por un exceso de la producción de cortisol en el cuerpo, independientemente de la causa. Algunos pacientes padecen síndrome de Cushing porque tienen un tumor en las glándulas suprarrenales, que hace que produzcan demasiado cortisol. Otros pacientes tienen síndrome de Cushing porque producen demasiada hormona Adrenocorticotropica (ACTH), que estimula a las suprarrenales para que produzcan cortisol.

ENFERMEDAD DE CUSHING (EC):

Cuando la hipercortisolemia es producida por estímulo del ACTH provenientes de la hipófisis, hablamos de enfermedad de Cushing.

HIPOFISIS:

Es una glándula localizada en la base del cráneo que se encarga de controlar la actividad de otras glándulas y de regular determinadas funciones del cuerpo, como el desarrollo o la actividad sexual.

ADENOMAS HIPOFISARIOS:

Son tumores benignos de lento crecimiento que se originan en las células que forman a la glándula hipófisis.

AUXOLOGIA:

Término que abarca el estudio de todos los aspectos biológicos del crecimiento y desarrollo físico de los seres vivos.

TALLA BAJA

La talla baja se define como aquella que se encuentra situada por debajo de -2DE para edad y sexo en relación con la media de la población de referencia.

OBESIDAD

La obesidad se define como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. Una forma de las herramientas simples para medir la obesidad, es el índice de masa corporal (IMC), la cual se determina con el peso de una persona en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros. Una persona con un IMC igual o superior a 30 o + 2DE (desviación estándar) para la edad y el sexo en relación con la media de la población de referencia, es considerada obesa.

PUBERTAD:

Período de transición física, hormonal y psicológica de la niñez a la vida adulta. Caracterizado por la aparición de caracteres sexuales secundarios.

CAPÍTULO II: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

2.1 SITUACION PROBLEMATICA

El síndrome de Cushing (SC) es un trastorno potencialmente mortal poco frecuente causada por la exposición prolongada a concentraciones excesivas de hormonas glucocorticoides.

SE reporta aproximadamente un 10% de casos nuevos cada año del SC se producen en el rango de edad pediátrica hasta 18 años; la enfermedad de Cushing (EC) es causada por un adenoma hipofisario secretor de ACTH, éste responsable de 75 a 80% de los casos pediátricos en comparación con el 49 al 71% de los casos de SC adultos.

Los adenomas secretores corticotropo que se presentan en la infancia constituyen el 54,8% de todos los adenomas de hipófisis entre los 0 a 11 años y el 29,4% en el grupo de 12 a 17 años.

Por lo tanto, la EC es la causa más común de SC en la edad pre-escolar. La EC por adenoma hipofisario secretor representa \pm 75% de todos los casos de SC en niños mayores de 5 años. siendo las causas primarias más comunes las patologías suprarrenales (carcinoma suprarrenal bilateral o hiperplasia).

En 182 casos de la EC pediátrica tomado de la literatura, la edad media de presentación fue de 14,1 años. La edad media de presentación en otra serie de casos fue un poco más joven, 12.3 ± 3.5 años (rango 8.8 a 15,8).

En la etapa adulta, la EC tiene una preponderancia por el sexo femenino, sin embargo, en la etapa pediátrica el predominio es más bien en el sexo masculino, con una prevalencia general de los hombres (63%) en comparación con las mujeres (79%) en la serie pediátrica y de adultos.

La incidencia en hombres y mujeres durante la pubertad era igual, con un creciente predominio del sexo femenino en los pacientes post-púberes. No existe una explicación clara para este fenómeno. Además, los pacientes pediátricos masculinos pueden tener una enfermedad más agresiva con elevado índice de

masa corporal, altura más corta y más altos niveles de ACTH en comparación con las mujeres.

Los microadenoma hipofisarios, con frecuencia tienen un diámetro > 5 mm y son la causa más frecuente de la EC en niños. En la cirugía, los adenomas corticotropos con frecuencia son de un diámetro de 2 mm o menos. Los macroadenoma (definidos como 1 cm de diámetro máximo) representan aproximadamente el 10% de la EC del adulto, pero son extremadamente raros en los niños. Dos casos de macroadenomas corticotropos se han identificado en una serie de 47 casos pediátricos ⁽⁴⁾.

La EC en la mayoría de los pacientes pediátricos con EC no tienen defectos genéticos de la línea germinal causal. Sin embargo, las mutaciones somáticas del gen deubiquitinase (USP8) en adenomas corticotrópicos recientemente han sido implicados en la patogénesis molecular de la EC.

Los procesos genéticos moleculares que conducen a la EC son poco conocidos. Por ejemplo, la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) conocida como un trastorno autosómico dominante caracterizado por tumores endocrinos incluyendo los adenomas de la hipófisis anterior; los adenomas productores de ACTH asociados-MEN1 se han reportado en varios pacientes jóvenes. Los macroadenomas también se han notificado como una manifestación temprana de MEN1.

Una vez que se sospecha del SC, el paciente pediátrico requiere investigación utilizando un protocolo formal para asegurar un diagnóstico preciso y la definición de la etiología.

La rareza del SC en la práctica clínica pediátrica subyace en el hecho de que este diagnóstico puede ser pasado por alto. Sin embargo, si se establece el reconocimiento temprano de las características clínicas más relevantes de la EC es crucial para permitir un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz. Las características de la EC en pacientes pediátricos están bien documentadas y han de-

mostrado algunas diferencias interesantes en comparación con pacientes adultos. Una de las características clínicas clave en los niños incluye aumento de peso, un cambio en la apariencia facial y la falta de crecimiento.

Una vez que la EC ha sido diagnosticado, el objetivo principal del tratamiento es la rápida normalización de cortisol sérico, que es especialmente importante en los niños debido a los efectos adversos de hipercortisolemia prolongada en el crecimiento y desarrollo de estos pacientes.

Finalmente, una vez que se ha establecido la remisión de la EC, el manejo post-tratamiento también presentar desafíos para la optimización del crecimiento y el desarrollo puberal por el reemplazo hormonal requerido

2.2 FORMULACION DEL PROBLEMA

2.2.1 PROBLEMA GENERAL

¿Cuáles son las características clínicas, diagnósticas y de manejo terapéutico descritas en pacientes pediátricos diagnosticados con Enfermedad de Cushing en la unidad de endocrinología pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, periodo 2010-2017?

2.2.2 PROBLEMAS ESPECÍFICOS

PROBLEMA ESPECÍFICO 1

¿Cuáles son las características clínicas en pacientes pediátricos diagnosticados con Enfermedad de Cushing en la unidad de endocrinología pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, periodo 2010-2017?

PROBLEMA ESPECÍFICO 2

¿Cuáles son las características diagnósticas en pacientes pediátricos diagnosticados con Enfermedad de Cushing en la unidad de endocrinología pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, periodo 2010-2017?

PROBLEMA ESPECÍFICO 3

¿Cuáles son las características de manejo terapéutico en los pacientes pediátricos diagnosticados en la unidad de endocrinología pediátrica de enfermedad de Cushing en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2010-2017?

2.3 JUSTIFICACION E IMPORTANCIA

2.3.1 JUSTIFICACION

La enfermedad de Cushing es una enfermedad rara y de presentación clínica variable, de difícil diagnóstico en la edad pediátrica; caracterizado por hipercortisolemia crónica, lo que causa un importante compromiso del crecimiento en los niños, además de otras co-morbilidades como obesidad, hipertensión, hirsutismo, dislipidemia, alteración del perfil de coagulación, entre otras.

La rareza de SC en la práctica clínica pediátrica subyace en el hecho de que este diagnóstico puede ser pasado por alto.

2.3.2 IMPORTANCIA

El reconocimiento temprano de las características más destacadas de la EC es crucial para permitir un diagnóstico precoz y un tratamiento eficaz.

El daño que se ocasiona al paciente si no es tratado a tiempo es irreversible ya que al no haber alcanzado la estatura de acuerdo a su edad tiene un tiempo limitado para tratarlo, además de las comorbilidades asociadas a la obesidad mórbida que presentan.

De lo dicho se desprende que es de una enorme importancia desarrollar esta investigación que permitirá enriquecer la literatura médica en esta especialidad para que los médicos tratantes tengan herramientas muy precisas que lo ayuden a diagnosticar a tiempo la EC.

DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA

El síndrome de Cushing, o hipercortisolismo, es una enfermedad caracterizada por el incremento de la hormona cortisol, este exceso puede tener múltiples causas, siendo la más común el adenoma hipofisario que representa entre un 60-70 % de los pacientes, esta forma es conocida concretamente como Enfermedad de Cushing. Entre otras causas del síndrome de Cushing se describen los tumores o anomalías de las glándulas suprarrenales, así como el uso crónico de glucocorticoides o la producción de ACTH por parte de tumores que normalmente no la producen (secreción ectópica de ACTH). Como sabemos el ACTH es la hormona, producida por la hipófisis, que estimula las glándulas suprarrenales para la producción de cortisol.

Este trastorno fue descrito por primera vez por en el año 1932 por el médico neurocirujano estadounidense Harvey Cushing, quien describió el cuadro clínico y presentó los primeros 15 casos de los cuáles dos eran niños. Desde entonces, mucho se ha avanzado en la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos, así como en el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad. No obstante, el síndrome de Cushing sigue constituyendo un reto para los endocrinólogos y cirujanos tornándose un reto al tomar la decisión terapéutica más apropiada. En estos casos difíciles, el contar con una avanzada tecnología facilita el diagnóstico y el tratamiento. En nuestro medio si bien es cierto no contamos con la tecnología más reciente, con los recursos disponibles se puede llegar al diagnóstico preciso en la gran mayoría de los casos con síndrome de Cushing.

El 10% al 15% de todos los casos de síndrome de Cushing están representados por niños, pero las características clínicas difieren de los adultos. El SC es presenta una prevalencia muy baja; se indica menos de 35-40 casos por millón de habitantes.

El área de la medicina pediátrica, especializada en el estudio y tratamiento de esta disfunción es la Endocrinología Pediátrica.

2.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

2.4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar las características clínicas, diagnósticas y de manejo terapéutico de los pacientes pediátricos diagnosticados con Enfermedad de Cushing en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins

2.4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

OBJETIVO ESPECÍFICO 1

Determinar cuáles son las características clínicas de los niños y adolescentes diagnosticados con Enfermedad de Cushing en la unidad de endocrinología pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2010-2017.

OBJETIVO ESPECÍFICO 2

Determinar cuáles son las características diagnósticas de los niños y adolescentes diagnosticados con Enfermedad de Cushing en la unidad de endocrinología pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2010-2017.

OBJETIVO ESPECÍFICO 3

Determinar cuáles son las características de manejo terapéutico en los pacientes pediátricos diagnosticados con Enfermedad de Cushing en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2010-2017.

2.5 HIPÓTESIS DE LA INVESTIGACIÓN

2.5.1 HIPÓTESIS GENERAL

Considerando que el conocimiento de esta enfermedad está en desarrollo y todos los trabajos de investigación están orientados a identificar los factores que desencadenan la enfermedad de Cushing, no es posible aún establecer hipótesis de trabajo del tipo causal o correlacional y en este caso se está planteando una investigación de tipo descriptiva.

2.5.2 HIPÓTESIS ESPECIFICAS

No se han planteado hipótesis específicas por las razones antes señaladas.

2.6 VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN

2.6.1 IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES

El trabajo de investigación pretende identificar todas las variables asociadas a la EC durante la etapa pediátrica, así como su comportamiento para detectar un diagnóstico temprano de la enfermedad. En ese sentido las variables que más incidencia tengan en la enfermedad recién serán analizadas en este trabajo de investigación por lo cual no se hará una diferenciación entre independientes y dependientes ya que por la literatura médica todas ellas están asociadas al síndrome de Cushing.

2.6.2 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN TEÓRICA	DEFINICIÓN OPERATIVA	DIMENSIONES	INDICADORES
Características asociadas al Síndrome de Cushing	Características de la Enfermedad de Cushing en pacientes pediátricos con Adenoma Hipofisiario.	Conjunto de características asociadas los aspectos clínicos, diagnósticos y de manejo terapéutico.	-Características clínicas. -Características diagnósticas. -Características de manejo terapéutico.	-Talla DE -Velocidad de crecimiento (cm/año) -Edad de presentación diagnóstica (años) -Tratamiento (quirúrgico/médico)

CAPITULO III: METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN

3.1 TIPO, NIVEL Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

TIPO

La presente investigación se encuadra en el tipo básica o pura ya que los resultados obtenidos enriquecerán la teoría acerca del diagnóstico temprano de la EC.

NIVEL

Corresponde a una investigación de nivel descriptivo debido a que lo que se pretende es describir el Síndrome de Cushing de manera que facilite un diagnóstico temprano de la enfermedad para evitar daños irreversibles en los pacientes.

DISEÑO DE ESTUDIO.

Es un estudio observacional bajo un enfoque de investigación mixta, es decir participa de lo cualitativo y cuantitativo, dependiendo de los factores hallados en el estudio. En relación al tiempo y recolección de datos es de carácter retrospectivo.

El diseño considera la inclusión de todos los pacientes diagnosticados con EC en los últimos 7 años por hipercortisolemia asociado a obesidad y talla baja (talla igual o menor a -2DE de la media poblacional o menor al percentil 3),

Los datos obtenidos del estudio serán mostrados en cuadros y gráficos de frecuencia y sometidos a análisis descriptivo.

3.2 POBLACION Y MUESTRA

POBLACIÓN

Está constituida por los pacientes pediátricos diagnosticados con Enfermedad de Cushing en la unidad de endocrinología pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Entre los años 2010 al 2017. Esta población ha considerado los siguientes criterios de exclusión:

a.- Se incluyeron a todas las pacientes en edad pediátrica (menores de 18 años) con SC en quienes se confirmaron EC ACTH-dependiente o ACTH independiente.

b.- Se excluyeron a los pacientes con SC o hipercortisolemia en quienes no se confirmen EC y que no estén comprendidos en el grupo de edad pediátrica.

MUESTRA

Para efectos de la presente investigación la muestra está conformada por todos los elementos de la población, es decir, tiene un carácter censal.

CAPÍTULO IV: TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE INVESTIGACIÓN

4.1 TECNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes en edad pediátrica diagnosticados con EC y que presenten hipercortisolismo además se tomó en cuenta que tuvieran confirmación de un tumor productor corticotropo por anatomía patológica. Para evaluar los criterios diagnósticos se identificaron las pruebas diagnósticas utilizadas, así como las dosis requeridas según la edad en los Test de supresión de cortisol.

Para los parámetros de crecimiento se aplicarán las tablas de Tanner-Whitehouse para velocidad de crecimiento. Todas las pacientes contaron con estudios por imágenes de la región hipotálamo-hipofisaria (RMN) para descartar

o evidenciar la presencia de un tumor estimulador de ACTH, asimismo como la confirmación anátomo-patológica del mismo. Se evaluaron otros análisis bioquímicos y hormonales (hemograma, glucosa, perfil lipídico, perfil hepático, hormonas tiroideas, FSH, LH, Estradiol, IGF-1) antes del tratamiento para evidenciar otros trastornos nutricionales u hormonales.

Se describe el tratamiento recibido por estos pacientes (tipo de cirugía) así como la respuesta al mismo (reintervención quirúrgica). Se evaluó con análisis hormonales (ACTH, cortisol, IGF-1, hormonas tiroideas y puberales) así como la talla, peso y velocidad de crecimiento cada 6 meses, así como los análisis bioquímicos (hemograma, perfil bioquímico), mientras, que la edad ósea fue evaluada anualmente a fin de establecer la remisión clínica y laboratorial del hipercortisolismo y evaluar el crecimiento adecuado de estos pacientes.

4.2 INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Todos los datos fueron ingresados a una ficha de recolección, la cual fue llenada vaciando los datos de las historias clínicas revisadas.

4.3 TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO, ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Para el análisis de los resultados se utilizó el programa estadístico SPSS, específicamente en los referentes a la estadística descriptiva para el cálculo de la media, desviación estándar, distribución de frecuencias, cuadros y gráficos ilustrativos.

CAPÍTULO V: CONTRASTACION DE LA HIPÓTESIS

En este caso al no haberse planteado una hipótesis de trabajo no hubo necesidad de efectuar la contrastación de esta. Debo recordar que el presente estudio corresponde al nivel descriptivo.

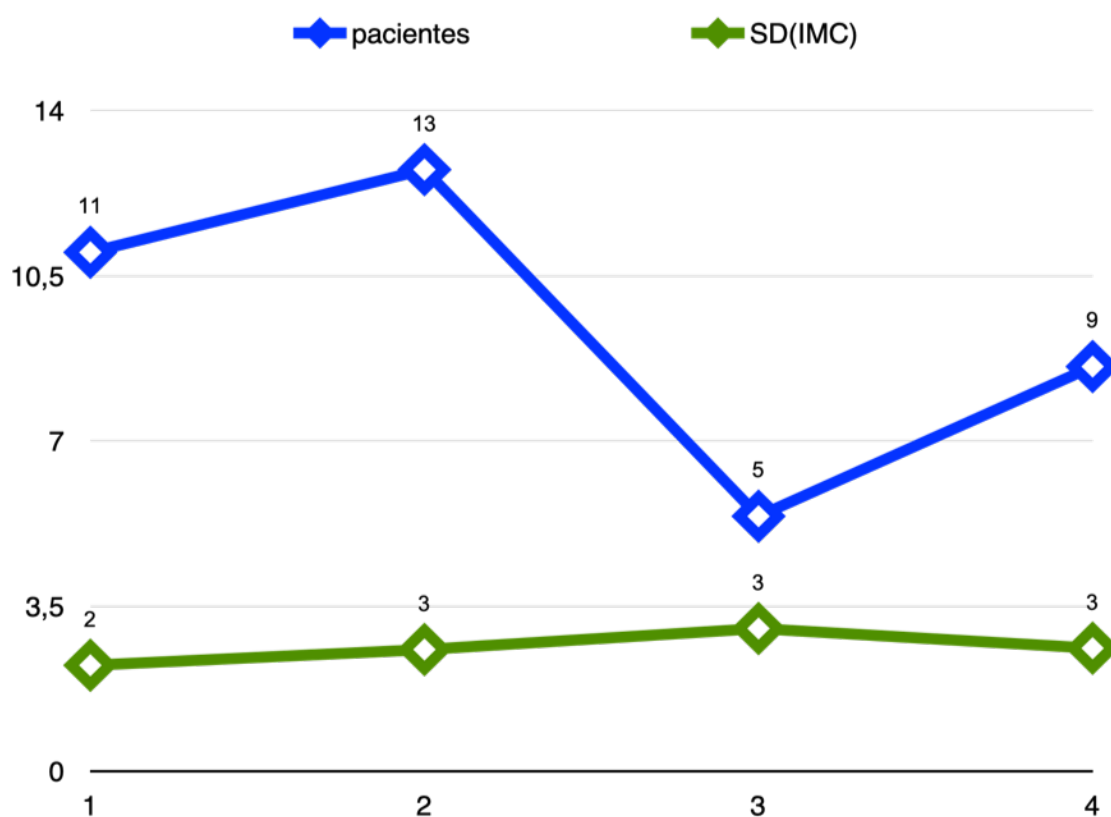
CAPÍTULO VI: PRESENTACIÓN, INTERPRETACIÓN Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

6.1 PRESENTACIÓN E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes pediátricos diagnosticados con Enfermedad de Cushing en la unidad de endocrinología pediátrica del HERM, en los últimos 7 años, y que cumplían los criterios de selección descritos. Las características clínicas y edad de diagnóstico de los pacientes se muestran en el gráfico y cuadro número 1 respectivamente.

Gráfico N°1

Edad Diagnostica De Los Pacientes Pediátricos con EC en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins



Cuadro N° 1

Edad de Diagnóstico de EC	Sexo	Desviación Estandar de la talla	Desviación Estandar del (IMC)
11	F	-3,03	2,24
12,75	F	-2,7	2,58
5,41	F	-3,32	3,02
8,58	M	-2,28	2,60

Fuente: Elaboración propia

INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Se realizó la revisión retrospectiva de las historias clínicas pediátricas de la unidad de endocrinología pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de los 7 últimos años, se encontraron 4 pacientes diagnosticados con la Enfermedad de Cushing y tratados en nuestro hospital.

Del total de pacientes 3 fueron mujeres y 1 varón, este último tenía una edad de 9 años. En el caso de las mujeres su edad varió de 5 a 13 años por lo cual podemos afirmar que la edad media de diagnóstico fue de 9,37 años.

El caso de menor edad correspondió a una paciente de sexo femenino con 5 años la que coincidentemente tuvo el mayor sobrepeso ya que la desviación estándar del Índice de Masa Corporal (IMC), por encima de lo normal, alcanzó la cifra de +3,02.

La paciente con mayor edad también fue de sexo femenino con 13 años y una desviación estándar(DS) de más +2.58, respecto del peso normal, correspondiente al tercer lugar en sobrepeso.

Una de las pacientes de 11 años de sexo femenino presentó el menor sobrepeso con una desviación estándar por encima del índice de masa corporal normal de +2,24.

Con relación a la talla, observó que la niña con menor estatura tiene una edad de 5 años, presentando una DS de +3,32 por debajo de la talla normal.

La paciente que presentó menor desviación estándar por debajo de la talla normal correspondió al sexo femenino y tenía una edad de 13 años, lo cual nos permite deducir que como la enfermedad se presentó a mayor edad afectó en menor proporción la talla.

Cuadro. N° 2: Características clínicas prevalentes en los pacientes pediátricos con Enfermedad de Cushing en el Hospital Edgardo Rebagliati Martens, 2010 - 2017

Características Clínicas	N° de Pacientes con Síntomas o signos
OBESIDAD	4 (100%)
FASCIE CUSHINOIDE	4 (100%)
TALLA BAJA	4 (100%)
HIRSUTISMO	4 (100%)
RCC	4(100%)
ESTRIAS	3 (75%)
CEFALEA	3 (75%)
ACNE	2 (50%)
HTA	1(25%)

Fuente: Elaboración propia

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Del análisis del cuadro N° 2 se desprenden que las características clínicas más frecuentes fueron:

- a) la obesidad, presente en el 100% de casos y con una media de índice de masa corporal (IMC) 31.5 Kg/m², resultante del rango 28.8 - 38.4 Kg/m².
- b) La Fascie Cushinoide estuvo presente en el 100% de los casos identificados con la Enfermedad de Cushing.
- c) El retraso de crecimiento estuvo presente en el 100% de los casos estudiados y que afectó por igual a hombres y mujeres.
- d) El hirsutismo también estuvo presente en el 100% de los pacientes afectando por igual a ambos sexos.

- e) Se describieron la presencia de estrías en la piel, así como la presencia de cefaleas en alrededor en el 75% de los casos.
- f) En menor proporción (50%) de los pacientes presentó acné, estrías violáceas e hipertensión.
- g) Sólo un caso (25%), presentó HTA.

**Cuadro N°3: Protocolo diagnóstico de la Enfermedad de Cushing
en los Pacientes pediátricos del**

Hospital Edgardo Rebagliati Martens

Paciente	Sexo	Edad	DS talla	DS (IMC)	CLU (ug/24h)	ACTH (pg/ml)	DEXA 1(ug/dl) LDDS	DEXA 8(ug/dl) HDD	MRI (RMN)
1	F	11	-3.03	2.24	1836	69.5			Adenoma 11 x 13.3 x 14.5
2	F	12.75	-2.58	2.58	207.2	20.6	6.92	1.39	Normal
3	F	5.41	-3.02	3.02	297	37.08	10.1	2.34	Hipófisis aumentada de tamaño
4	M	8.58	-2.6	2.6	< 1000	24.8	28.3	2.46	Microadenoma de 3 mm

Fuente: Elaboración propia

INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Del análisis del cuadro 4 se desprende una serie de características presentadas por los pacientes que explicamos a continuación y que dio origen al tratamiento especializado según el caso como pasamos a detallar:

- En el 100% de los pacientes presentaron un CLU y un cortisol sérico anormal.
- La prueba de supresión con dexametasona tanto a dosis bajas (LDDS) y a dosis altas (HDD) fueron anormales en el 100% de los pacientes por lo tanto todos los pacientes fueron ACTH dependientes.
- La RMN selar de estos pacientes mostró macroadenoma hipofisario solo en el 25% de ellos (1/4) por lo cual fue necesario realizar la caterización bilateral de los senos potrosos inferiores (IBSS) en el 75% (3/4) para demostrar la localización del tumor.
- Los pacientes fueron sometidos a cirugía hipofisaria (100%) y el 50% de ellos requirió una segunda operación por persistencia de la enfermedad de Cushing.
- La anatomía patológica permitió la confirmación de un adenoma hipofisario en todos pacientes.
- Todos pacientes que fueron sometidos a cirugía requirieron terapia de remplazo con cortisol y levotiroxina.
- Una de las pacientes inició terapia con hormona de crecimiento el cual mantiene hasta la actualidad.

6.2 DISCUSION DE RESULTADOS

Presentamos las características clínicas y diagnósticas en un estudio de cohorte de 4 niños tratados en los últimos 7 años en la unidad de Endocrinología Pediátrica del Hospital Edgardo Rebagliati Martens.

En general, el 100% tenía Enfermedad de Cushing ACTH dependiente, y no se encontró ninguno no ACTH-dependiente. Este estudio confirma el predominio de la EC en este grupo de edad, tal como lo demuestran estudios efectuados con anterioridad.

La falta de crecimiento fue confirmada como signo común en los pacientes con EC ACTH-dependiente. (En un estudio anterior de 72 niños con EC, el retraso del crecimiento estaba presente en 82%, la hipertensión en 46% y las estrías en el 40%). En otra investigación con una cohorte de 59 niños con SC, el retraso del crecimiento se observó en el 83%, el hirsutismo en el 78%, las estrías en el 61% y la hipertensión en un 47%. En el estudio actual, el retraso del crecimiento estuvo presente en el 100%, al igual que el hirsutismo y la hipertensión sólo en un 25%.

El aumento de peso fue el motivo de consulta más frecuente, y los cambios en el rendimiento escolar y el estado de ánimo era más frecuente en nuestra serie pacientes en un 75%, en comparación con estudios anteriores con una prevalencia del 19%. Se ha reportado que hasta un 60% de los niños con SC pueden presentar hipertensión arterial en la presentación de la EC. Mecanismos causales hipotéticos han incluido un estado de exceso de la función mineralocorticoides, la regulación positiva del sistema renina-angiotensina y los efectos del cortisol en la vasculatura. El grado de hipertensión se ha informado que se correlaciona con el grado de hipercortisolemia, aunque esto no fue el caso encontrado en nuestra revisión.

El inicio de la pubertad puede verse afectada por el SC, ya sea debido a la secreción de andrógenos a partir del tumor adrenal o debido a la deficiencia de gonadotropina secundario y a los efectos de un adenoma de la pituitaria. En este estudio no se evidenció pacientes con pubertad precoz o deficiencia de gonadotropina.

Tanto el síndrome de McCune Albright, como el Complejo de Carney son causas del SC reconocidos, en nuestro estudio no se identificó ningún hipercortisolismo sindrómico.

El retraso en el diagnóstico puede haber sido debido a las dificultades en el reconocimiento del SC en la infancia por los médicos generales y pediatras. La detección temprana de los síntomas descritos requerirá una mayor conciencia de la enfermedad por parte de los médicos pudiendo prevenir las complicaciones que se observan con frecuencia en esta condición.

Otra diferencia es que la resonancia magnética hipofisiaria identificó una lesión solo en el 25% de todos nuestros pacientes (1/4) siendo necesaria la cateterización bilateral de los senos potrosos inferiores. Esto difiere de otros estudios internacionales en los que hasta el 30 - 50% de los niños con la EC tienen pituitaria anormal. Este aumento de la identificación puede ser debido a las mejoras en la tecnología de resonancia magnética en el tiempo.

El diagnóstico bioquímico del SC puede ser un reto. De acuerdo con la literatura previa, tanto el cortisol sérico de la medianoche y la supresión con dexametasona vía oral, a dosis bajas y altas (LDDST - HDD) obtuvieron buenos índices de sensibilidad y se identificaron todos los pacientes con SC. El dosaje de cortisol Libre Urinario (CLU) fue una prueba bioquímica fuera de los rangos normales en el 100% de los pacientes de este estudio.

CONCLUSIONES

Del presente estudio se desprende que:

- 1.- Las características clínicas en pacientes pediátricos diagnosticados con Enfermedad de Cushing en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, periodo 2010-2017 fueron obesidad, talla baja, retardo del crecimiento, fascie Cushinoide, hirsutismo en el 100% de los pacientes y en menor porcentaje se presentó acné, hipertensión arterial, estrías y cefalea.
- 2.- Las características diagnósticas en pacientes pediátricos diagnosticados con Enfermedad de Cushing en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, periodo 2010-2017 fueron en un 100% de los pacientes Cortisol Libre urinario elevado mayor a $70\mu\text{g}/\text{m}^2/24\text{hrs}$; test con dexametasona corto y largo positivos en todos los casos, Resonancia Magnética selar positiva en el 75% de los casos.
- 3.- Las características de manejo terapéutico en los pacientes pediátricos diagnosticados con Enfermedad de Cushing en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2010-2017 fueron resección de tumor selar corticotropo, reemplazo hormonal y seguimiento endocrinológico.
- 4.- El Síndrome de Cushing rara vez ocurre en los niños. La Enfermedad de Cushing en edad pediátrica manifiesta una serie de características distintas de la EC del paciente adulto. Donde es más notable un impacto significativo sobre el crecimiento lineal y del desarrollo puberal es en los pacientes pediátricos. El diagnóstico precoz sigue siendo un reto importante debido a la frecuente falta de apreciación de la naturaleza de la patología por los padres y los médicos.
- 5.- Una vez que se sospecha de esta patología, el paciente requiere una investigación usando un protocolo formal y la elección e interpretación de pruebas debe ser discutidas con un especialista en endocrinología pediátrica y con experiencia de la EC. Se debe considerar la derivación a un centro de endocrinología pediátrica, o de adultos en su defecto, para complementar los estudios radiológicos intervencionista y quirúrgicos requeridos (BSIPSS, hipofisectomía).

6.- Un enfoque multidisciplinario especializado para definir la estrategia terapéutica óptima es esencial. Además, la elección neurocirujano experimentado en los Adenomas ACTH-dependientes en los niños aumenta la probabilidad que mejore significativamente la posibilidad de una terapia eficaz y curativa. El manejo por un equipo experto asegura un buen pronóstico de curación en la mayoría de los niños y adolescentes con EC, y la recuperación completa del eje hipotálamo-pituitario-adrenal es posible. Sin embargo, la gestión de post-tratamiento con frecuencia se presenta desafíos para la optimización del crecimiento, la pubertad y la composición corporal y merece una mayor investigación.

7.- También se necesitan estudios longitudinales para evaluar formalmente el posible deterioro cognitivo a largo plazo y la psicopatología después de la curación de la EC de la infancia. Además, se justifican más estudios para identificar nuevos defectos genéticos asociados a la génesis tumoral de las células hipofisarias corticotropas y para evaluar la eficacia de nuevos tratamientos médicos y procedimientos quirúrgicos

RECOMENDACIONES

El síndrome de Cushing (CS) en pediatría es raro y, a menos que se reconozca temprano, puede conducir a una morbilidad significativa e incluso a la mortalidad.

Los adenomas hipofisarios (enfermedad de Cushing) se tratan mejor mediante rescisión completa; La cirugía transesfenoidal exitosa sigue siendo la piedra angular de la terapia y el único determinante de la cura a largo plazo.

Los adenomas hipofisarios y los tumores adrenocorticales causados a menudo por alteraciones de la línea germinal o mutaciones somáticas en una lista de genes con implicaciones en los pacientes y familiares.

1.- Se recomienda el control auxológico periódico de los pacientes pediátricos, colocando mayor incidencia en aquellos que presenten un índice de masa corporal mayor a +2DE asociado a un retraso en su crecimiento lineal.

Una vez que se sospecha de síndrome de Cushing, el paciente requiere una investigación utilizando un protocolo formal y la elección e interpretación de las pruebas se debe discutir con un especialista endocrinólogo pediatra con experiencia en EC.

2.- Se debe considerar la derivación a un centro que combine endocrinología pediátrica, BSIPSS, Test de supresión de dexametasona, MRI hipofisaria.

Además de enfoque multidisciplinario especializado para definir la estrategia terapéutica óptima es esencial. Además, es probable que la elección de un neurocirujano experimentado en tumores corticotropos en niños mejore significativamente la posibilidad de una terapia efectiva y curativa.

3.- En manos experimentadas, el pronóstico de curación es bueno en la mayoría de los niños y adolescentes con EC, y es posible la recuperación completa del

eje hipotalámico-pituitario-suprarrenal. Sin embargo, la gestión posterior al tratamiento con frecuencia presenta desafíos para la optimización del crecimiento, la pubertad y la composición corporal y merece una investigación más a fondo. También se necesitan estudios longitudinales para evaluar formalmente el posible deterioro cognitivo a largo plazo y la psicopatología después de la curación de la EC infantil.

FUENTES DE INFORMACIÓN

Bibliografía

1. Holst JM, Erzsébet Horváth-Puhó. Cushing's syndrome in children and adolescents: a Danish nationwide population-based cohort study. *European Journal Endocrinology*. 2017 mayo; 176(5): p. 567-574.
2. Maria Güemes. Management of Cushing syndrome in children and adolescents: experience of a single tertiary center. *Eur J Pediatric*; 2016.
3. Storr HL, Savage MO. Management of endocrine disease: Paediatric Cushing's disease. *Eur J Endocrinol*. 2015 July;173(1): R35-45. 2015 julio; 173(1).
4. Storr HL et al. Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2007 mayo-junio; 18(4): p. 1567-174.
5. Kakade et al. Clinical, biochemical and imaging characteristics of Cushing's macroadenomas and their long-term treatment outcome. *clinical Endocrinology*. 2014 september; 81(3): p. 386-342.
6. Rómulo Lu De Lama, Juan Falen Boggio, Carlos del Aguila Villar, Oswaldo Núñez Almache, María Isabel Rojas Gabulli y Miguel Meza Díaz. Cushing's syndrome in children. Finding in 11 cases. *Rev. Diagnóstico* 2003; 42 (2):55-59.. 2003 febrero; 42(2): p. 55-59.
7. Savage MO, Chan LF, Grossman AB, Storr HL (2008). Work-up and management of paediatric Cushing's syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2008 agosto; 15(4): p. 346-351.
8. Weber et al. Investigation, management and therapeutic outcome in 12 cases of childhood and adolescent Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology*. 1995 julio; 43(1): p. 19-28.
9. Dias R.S. The discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in the investigation of paediatric Cushing's syndrome. *Hormone Researche in pediatrics*. 2006 marzo; 65(3): p. 159-162.
10. Pombo Arias. Tratado de Endocrinología Pediátrica. In Gomez-Pan A, editor. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Madrid: McGraw-Hill; 2009. p. 673-685.
11. S. Knwar C. Wilson. Pediatric pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1999 diciembre; 84(12): p. 4385-4389.
12. Batista Dalia, Nikolas A Courkoutsakis et al . Detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas by magnetic resonance imaging in children and adolescents with Cushing disease.. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 setiembre; 90(9): p. 5134-5140.
13. Margaret de Castro A.B. Diagnóstico Laboratorial del Síndrome de Cushing. *Arq. Bras. Endocrinol Metab*. 2002 febrero; 46(1): p. 97-105.
14. Storr H.L Paediatric Cushing's syndrome: epidemiology, investigation and therapeutic advances.. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2007 abril; 18(4): p. 167.
15. Constantine A. Stratakis. et al. Diagnosis and Clinical Genetics of Cushing Syndrome in Pediatrics. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2016 julio; 45(2).

16. Storr H.L Andrea M. Isidori et al. Prepubertal Cushing's Disease Is More Common in Males, But There Is No Increase in Severity at Diagnosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004 agosto; 89(8): p. 318-320.
17. Oliver J. A. patología suprarrenal II:Hipercortisolismo. *Manual de Endocrinología Pediátrica*. 2010 enero; 1(1): p. 237-243.
18. Batista D. (2005) Detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas by magnetic resonance imaging in children and adolescents with Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 setiembre; 90(9): p. 5134-40.
19. Biller B.M et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2008 julio; 93(7): p. 2454-2462.
20. Magiakou M.A et al. Blood pressure in children and adolescents with Cushing's syndrome before and after surgical cure.. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 1734–38. 1997 febrero; 82(6): p. 1734-38.
21. Segundo Nicolas Seclen IMERAJACAM. Elevated incidence rates of diabetes in Peru: report from PERUDIAB, a national urban population-based longitudinal study. *BMJ Open Diab Res Care*. 2017 julio 19; 5(1).

ANEXOS

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	SEMANAS											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1.- Revisión de literatura especializada.	X	X	X									
2.- Revisión de las historias clínicas.				X	X	X						
3.- Coordinación con el asesor.						X						
3.- Vaciado de la información a los formatos de cuestionario.					X	X						
4.- Análisis de la información.						X	X					
5.- Coordinación con el asesor.							X					
6.- Borrador de los resultados												
7.- Elaboración de los cuadros y gráficos estadísticos.								X				
8.- Coordinación con el asesor para la redacción.								X				
9.- Redacción del informe final.									X	X		
10.- Coordinación con el asesor.											X	
11.- Presentación del informe final.												X

PRESUPUESTO

ACTIVIDAD	IMPORTE (soles)
1.- Elaboración del proyecto de investigación	6 500
2.- Revisión de las historias clínicas.	3 500
3.- Análisis de la información.	3 500
4.- Mecanografiado del borrador de los resultados	2 000
5- Elaboración de los cuadros y gráficos estadísticos	1 000
6.- Redacción del informe final	500
7.- Impresión y empastado de la tesis	450
TOTAL: Diecisiete mil cuatrocientos cincuenta y 00/100	17 450