



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

**"EFICACIA DEL ABORDAJE TERAPEUTICO EN
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING
ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA"**

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA Y NUTRICION

P R E S E N T A :

DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO

ASESORES:

DR. DAVID GONZALEZ BARCENA
DR. ANDRES MUÑOS SOLIS
DRA. MARIA DE LOS ANGELES TAPIA GONZALEZ



MEXICO, D.F., MAYO 2008.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

TITULO	2
HOJA DE FIRMAS	3
RESUMEN	5
INTRODUCCION	7
MATERIAL Y MÉTODO	12
RESULTADOS	14
DISCUSION	16
CONCLUSIONES	19
BIBLIOGRAFÍA	20
ANEXOS	31

RESUMEN

EFICACIA DEL ABORDAJE TERAPEUTICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

Introducción: La enfermedad de Cushing presenta gran morbimortalidad dado su perfil cardiometabólico. Existen tres tratamientos: Quirúrgico, Farmacológico y Radioterapia. El quirúrgico es el de elección, no obstante lleva implícita morbilidad y elevada recidiva. El farmacológico con ketoconazol ha demostrado ser una herramienta fiable y segura, siendo el manejo de elección en nuestro hospital. La radioterapia representa un tratamiento coadyuvante.

Objetivo: Evaluar la eficacia terapéutica de las diferentes técnicas en el manejo de la Enfermedad de Cushing.

Diseño: Estudio observacional, ambiespectivo, descriptivo, de cohortes y comparativo.

Material y Métodos: Los pacientes fueron divididos según el tipo de abordaje utilizado, se evaluó la actividad clínica, el ciclo circadiano de cortisol, la inhibición con carga de dexametasona y el nivel de cortisol urinario en orina de 24 hrs. Utilizamos estadística descriptiva, t de Student, Kruskal-Wallis y correlación de Pearson.

Resultados: Estudiamos 50 pacientes, 49 mujeres, 1 hombre con promedio de edad al diagnóstico de 31 años, 33 recibieron tratamiento farmacológico, 27 Ketoconazol, 6 agonistas dopaminérgicos, 17 adenomectomía transesfenoidal. 41% de los pacientes con ketoconazol estaban adecuadamente controlados y 24% de los quirúrgicos. 6 recibieron radioterapia, como un manejo coadyuvante. El cortisol libre urinario presentó una correlación significativa con la actividad clínica.

Conclusiones: El tratamiento con ketoconazol es una alternativa segura y eficaz para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Cushing, la adenomectomía transesfenoidal presenta una alta tasa de recidiva. El cortisol en orina de 24 hrs., es una herramienta adecuada para el seguimiento de la enfermedad de Cushing.

Palabras Clave: Enfermedad de Cushing, adenomectomía transesfenoidal, Ketoconazol, Cortisol libre urinario.

ABSTRACT

EFFICACY OF THE THERAPEUTIC APPROACH IN THE TREATMENT OF CUSHING'S DISEASE IN PATIENTS ATTENDED IN THE ESPECIALITY HOSPITAL OF THE NATIONAL MEDIC CENTER OF LA RAZA

Background: Cushing's disease is pathology with a high rate of morbidity and mortality especially at cardiovascular level. Three therapeutics forms were described for the treatment: Surgery, pharmacological and radiotherapy. Transsphenoidal surgery is the treatment of choice however implicates morbidity and exhibit high recurrence. Pharmacological treatment with ketoconazole has show be an adequate tool in the treatment and represent the choice in our centre. Radiotherapy is a coadjutant treatment.

Aim: Evaluate the efficacy of the different therapeutics approach's in the treatment of Cushing's disease

Design: Observational, ambispectivo and comparative study.

Patients and Methods: The patients was divided according the treatment established, evaluate clinical activity, circadian Cortisol rhythm, inhibition with dexametasone and urinary free Cortisol in urine of 24 hrs. For statistical analysis utilize descriptive statistical, *t* Student's, Kruskal-Wallis and Pearson correlation.

Results: Fifty patients was selected, 49 female and one male. Average of age of 31 yr. 33 recipe pharmacological treatment, 27 with ketoconazole and six with dopaminegec agonists. 17 was treatment with transsphenoidal adenomectomy. 41% of the patients with Ketoconazole were controlled and only 24 % in the group with surgery. Coadjutant Radiotherapy was used in 6. Urinary free Cortisol showed a significative correlation with clinical activity.

Conclusions: Ketoconazole is an efficacy and sure treatment alternative for patients with Cushing's disease, transsphenoidal adenomectomy exhibit a high rate of recurrence. Urinary free Cortisol in 24 hrs urine represents an adequate tool for monitoring these patients

Keywords: Cushing's disease, Transsphenoidal adenomectomy, Ketoconazole, Urinary Free Cortisol.

INTRODUCCION

El síndrome de Cushing es el resultante de la exposición crónica a concentraciones excesivas de glucocorticoides circulantes. Suele dividirse en exógeno y endógeno; este último se subdivide en dependiente de Hormona Adrenocorticotropa (ACTH) y No dependiente de ACTH. El primero representa hasta el 80 al 85 % de las causas de síndrome de Cushing y en su mayoría (85 – 90% de los casos) esta condicionado por la presencia de una tumoración a nivel hipofisiaria secretora de ACTH, en este contexto denominándose enfermedad de Cushing y hasta en el 94% de los casos se trata de un microadenoma (diámetro menor a 10 mm). Dentro de las causas no dependientes de ACTH destaca el adenoma suprarrenal seguido del carcinoma suprarrenal (1-3)

Presenta un incidencia de 0.7 a 2.4 por millón por año con una prevalencia que oscila del 2 al 5% (4), es más común en mujeres, reportándose una relación 3 – 5:1 respecto al género masculino, en la edad pediátrica no se identifica esta diferencia de género, es mas frecuente entre la tercera y cuarta década de la vida (5).

Las características clínicas del paciente con hipercortisolismo son muy variadas aunque se han descrito algunos rasgos patognomónicos: giba dorsal, adelgazamiento cutáneo, estrías violáceas, hirsutismo, plétora facial y cara de “luna llena”, debilidad generalizada, atrofia de músculos proximales y obesidad (1-3).

La importancia primordial de la enfermedad radica en la amplia gama de alteraciones metabólicas que condiciona: alteración en el metabolismo de carbohidratos que traduce glucosa de ayuno alterada y/o diabetes mellitus, incremento de la reactividad vascular con la consecuente hipertensión arterial. Alteraciones en el metabolismo lipidico conllevando a dislipidemia y modificación en el perfil de coagulación conjuntamente estas alteraciones traducen un fenotipo similar al síndrome metabólico reportándose un incremento en el riesgo cardiovascular con una morbi-mortalidad 5 veces mayor a la de la población general (6).

Adicionalmente se han documentado alteraciones en la biología ósea con un incremento neto de la tasa de resorción ósea e hipercalciuria con un riesgo incrementado de osteoporosis y litiasis renal. Colao en estudios recientes documento alteraciones óseas que iban desde osteopenia hasta presencia de micro fracturas en 70% de los pacientes con síndrome de

cushing al momento del diagnóstico (7) y 50% de nefrolitiasis (8). El incremento en los niveles de glucocorticoides inhibe a nivel hipotalámico la pulsatilidad del gonadotropo traduciendo hipogonadismo con alteraciones menstruales y disminución de la libido. De igual forma la síntesis de hormona liberadora de tirotrópina (TRH) se ve disminuida como resultante existe menor síntesis de hormona estimulante de tiroideas sumando a esto el efecto negativo de los glucocorticoides sobre la conversión periférica de las hormonas tiroideas traduce una tendencia a disfunción tiroidea (1-3).

Por otro lado se han documentado alteraciones de índole psiquiátrica que van desde depresión hasta ansiedad y psicosis en el 70% de estos pacientes (2-3).

La sospecha clínica es la base para el diagnóstico seguida de las diferentes pruebas a fin de establecer un diagnóstico diferencial (9-10)

El cortisol libre urinario es una prueba fundamental para el diagnóstico, en condiciones normales solo el 1% del cortisol circula libre en plasma y este es filtrado a nivel glomerular, por lo que ante un hipercortisolismo esta cantidad se ve incrementada, para esta prueba se colecta de orina durante 24hrs, El diagnóstico de hipercortisolismo endógeno se establece al encontrar niveles elevados de cortisol libre en orina de 24 horas (>250 mcg/dl), es necesario realizar tres recolecciones en días diferentes y promediar los valores, dada la variabilidad de la cortisoluria (11); pérdida del ciclo circadiano del cortisol mediante determinación de cortisol plasmático a la media noche y falta de supresión de los niveles de cortisol matutino en una prueba de supresión con dosis bajas de Dexametasona la cual consiste en administrar la noche previa 1 mg de dexametasona y medir el cortisol a las 08:00 horas. Ninguna de las pruebas presenta una sensibilidad y especificidad del 100% por lo que es necesario conjuntar las tres. (9-10)

Posteriormente se determinan los niveles de ACTH a fin de buscar dependencia de la misma, seguida de una prueba de supresión con dosis altas de Dexametasona, misma que se realiza administrando 8 mg de Dexametasona sea mediante una toma única nocturna midiendo el cortisol de las 08:00hrs o mediante infusión continua a razón de 1 mg/hr, existen otras modificaciones a esta prueba, en cualquiera de los casos el documentar una disminución del 50% o más del valor basal de cortisol establece dependencia hipofisiaria, en caso contrario y en el contexto de niveles disminuidos de ACTH enfoca a origen suprarrenal (9-10).

De acuerdo a los resultados de las pruebas dinámicas se complementa con una herramienta de imagen, las guías indican una resonancia magnética cuando exista sospecha de origen hipofisiaria y una tomografía abdominal en el contexto suprarrenal. Eventualmente es necesario emplear radiografía y/o tomografía de tórax, cuando no se documenta anormalidad alguna en los estudios iniciales de imagen (9-10).

El tratamiento quirúrgico basado en la microcirugía transesfenoidal continúa siendo el abordaje de primera línea en varios centros. La tasa de éxito varía según el tamaño de la tumoración y la experiencia del neurocirujano, se reportan resultados benéficos en 60-80% de los microadenomas y del 15% cuando se trata de un macroadenoma (3,12) existen solo reportes aislado de empleo del abordaje transcraneal, siendo reservado solo para tumoraciones gigantes, la eficacia reportada es inferior a la indicada para macroadenomas, adicionalmente este abordaje persigue la reducción del efecto de vector mas que el control bioquímica (12). Woo y colaboradores refieren tasas tan pobres como el 12.5 % en macroadenomas (13), actualmente se aceptan como predictores de éxito quirúrgico: el tamaño y la extensión tumoral así como la identificación adecuada de la lesión tumoral (14-15). Existe un alto riesgo de complicaciones quirúrgicas: hipotiroidismo: 40%. Diabetes insípida 46%, Hipogonadismo 30 a 53% de los casos, viéndose incrementados en el contexto del abordaje transcraneal. Por otro lado dada la naturaleza de la enfermedad existe una tasa de recidiva que va del 10 a más del 25 % a 10 años de seguimiento. Se reporta un éxito cercano al 67% cuando se realiza una segunda cirugía, sin embargo cuando no es factible identificar una lesión tumoral la tasa de éxito disminuye entre 20 y 40% con una tasa de hipopituitarismo cercana al 100% (3,12). La suprarrenalectomía bilateral representa otra opción terapéutica para este tipo de pacientes sin embargo hace necesaria la posterior sustitución glucocorticoide y mineralocorticoide de por vida en el 100% de los casos y existe un riesgo de hasta un 42% de desarrollo de Síndrome de Nelson o hiperplasia del corticotropo, adicionalmente el procedimiento quirúrgico exhibe una elevada morbimortalidad, no obstante que reportes recientes, empleando abordaje laparoscópicos refieren mejoría, en este parámetro (16), continúa siendo una técnica en progresivo desuso (2,17)

En el tratamiento farmacológico se emplea una amplia gama de medicamentos los cuales incluyen: neuromoduladores, agonistas del ácido gamma amino butírico (GABA) como el ácido

valproico; serotoninérgicos: ciproheptadina, ketanserina, análogos de somatostatina: octreotide; agonistas dopaminérgicos: bromocriptina y cabergolina, Tiazolidinedionas y ácido retinoico. Inhibidores enzimáticos: ketoconazol, aminoglutetimida, mitotano y etomidato. Antagonistas del receptor glucocorticoide: mifepristone. Son generalmente utilizados como una herramienta previa al manejo quirúrgico o para los pacientes con persistencia/recidiva posquirúrgica o en quienes no es factible llevar a cabo el manejo quirúrgico (1-3,17-20).

El Ketoconazol, fármaco con acción antifúngica, es un medicamento oral con acción inhibitoria, dosis dependientes, de múltiples enzimas involucradas en la esteroidogénesis destacando 17-Hidroxilasa y la aldolasa, la dosis habitual es de 400 a 800 mg con un máximo de 1200 mg al día en tomas previas a los alimentos dado que requiere pH ácido para su absorción., presenta un rápido inicio de acción, reportándose tasas de control hasta en el 90% de los pacientes sin embargo estos en series muy pequeñas de pacientes (17,21). Un metanálisis que involucro 49 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Cushing documento control bioquímico en 70 % de los pacientes empleando dosis de 400 a 1600 mg/día (22). Adicionalmente el ketoconazol ha demostrado ser, entre los inhibidores de la esteroidogénesis, el que menos eleva los niveles de ACTH e incluso existen estudios aislados que han reportado una franca reducción en las cifras de ACTH sugiriendo un claro efecto a nivel central sobre el factor liberador de ACTH (23,24)

En un estudio realizado en el departamento de Endocrinología de esta unidad reporto un adecuado control clínico y bioquímico en este tipo de pacientes con tasas de éxito superiores al 85% adicionalmente refiriendo un potencial efecto citotóxico a nivel tumoral, dados los hallazgos de involución hasta aracnoidocele y disminución del volumen tumoral en el seguimiento radiológico (25), por otro lado se encontró una mejoría notoria logrando un restablecimiento de la fertilidad en 23 pacientes con enfermedad de Cushing (26). Un estudio ulterior, retrospectivo a 14 años, en 40 pacientes, empleando una dosis media de 600 mg/día en rangos de 400 a 1200 mg/día, reporto un adecuado control en todos los pacientes, incluso curación en 4 de ellos (27)

Un estudio reciente en 38 pacientes comparando el beneficio del manejo del ketoconazol como tratamiento de primera línea o posterior al manejo quirúrgico, no encontró diferencia

significativa entre ambos grupos, no obstante solo se logro un control adecuado en el 45% de los pacientes (28).

Aunque se ha descrito a la hepatotoxicidad como un inconveniente en el tratamiento a largo plazo existen reportes de la seguridad del fármaco cuando se emplea a las dosis indicadas (29).

La Metirapona es un inhibidor selectivo de la 11 β -Hidroxilasa, enzima encargada del paso final en la síntesis de cortisol, no se encuentra disponible en nuestro país (20).

La Bromocriptina agonista dopaminérgico no selectivo, actúa a nivel central por mecanismos no bien establecidos a nivel corticotropo, sugiriéndose inducción de apoptosis a este nivel, ha sido evaluada solo en estudios no controlados reportándose tasas variables y dudosas de control (19).

La Cabergolina fármaco con acción selectiva sobre el receptor dopaminérgico tipo 2 ampliamente expresado a nivel del lactotrofo, pero involucrado en la proliferación celular y expresión génica hipofisaria, parece beneficiar a pacientes con adenomas cosecretores de prolactina (17,30). Pivonello reporta una tasa de éxito en 4 de 10 pacientes con hipercortisolismo persistente posterior a cirugía transesfenoidal, empleando dosis de 1 a 3 mg/semana (31).

La radioterapia constituye un manejo de segunda línea, la modalidad convencional con fraccionamiento de dosis es la habitualmente utilizada proporcionándose al paciente una radiación total entre 40 y 50 Gy en 4 a 6 semanas, las tasas de remisión oscilan entre el 53 y 100% con reportes de control de crecimiento tumoral del 79 al 100%, sin embargo esta respuesta es lenta con una media de obtención de resultados a los 80 meses; por otro lado existe un potencial desarrollo de segunda neoplasia siendo las mas frecuentes el astrocitoma y los meningiomas, también están reportados necrosis de lóbulo temporal, epilepsia de lóbulo temporal y panhipopituitarismo (17,32).

Un estudio reciente refiere mediante el empleo de cirugía esterotáxica éxito en 63 a 100% de los casos a 12 meses de seguimiento, sin embargo dada la cantidad de radiación proporcionada en monodosis, esta no puede ser empleada en pacientes con tumoraciones próximas al nervio óptico (33).

Los criterios de curación aun no están bien establecidos, entre los mas aceptados se encuentran: normalización del nivel de cortisol urinario en dos tomas subsecuentes con ausencia de estigmas de actividad clínica, cortisol sérico indetectable 72 hrs. posteriores al evento quirúrgico con 24 hrs. de suspensión de tratamiento con hidrocortisona, cortisol sérico menor a 1.8 μ /dl 5 a 14 días posteriores al evento quirúrgico. Supresión adecuada del cortisol plasmático mediante una dosis baja de dexametasona (prueba de supresión nocturna) y restablecimiento del ritmo circadiano del cortisol (17,20).

Dado el alto riesgo de recidiva este tipo de pacientes requieren de un seguimiento crónico, a este respecto el cortisol urinario juega un papel preponderante dado que un incremento aun modesto en sus niveles es indicativo de recidiva tumoral (9-10,17).

MATERIAL Y METODOS

a).- Objetivos:

Objetivo General:

Evaluar la eficacia del abordaje terapéutico en pacientes con enfermedad de Cushing.

Objetivos Específicos:

Evaluar la eficacia del abordaje Quirúrgico, Farmacológico y Radioterapia y compararlas, en pacientes con enfermedad de Cushing.

b).- Diseño del Estudio:

Es un estudio de cohortes, observacional, ambiespectivo, longitudinal, comparativo y abierto.

c).- Universo de Trabajo:

Se incluyeron 50 pacientes enfermedad de Cushing, los cuales fueron seleccionados de la consulta externa de la Clínica de Suprarrenales del Departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional La Raza.

d).- Selección de la Muestra

Se incluyeron pacientes con los siguientes criterios:

- a) Pacientes mayores de 16 años de edad
- b) Pacientes con Diagnostico establecido de Enfermedad de Cushing.
- c) Pacientes que llevaran control regular en la Clínica de Suprarrenales del departamento de Endocrinología.

No se incluyeron pacientes con las siguientes características:

- a) Pacientes con hipercortisolismo exógeno
- b) Pacientes con síndrome de cushing de origen suprarrenal o ectópico

No se excluyo a ningún paciente dado que todos contaban con vigencia y firmaron la carta de consentimiento informado.

e).- Descripción General del Estudio: Una vez aceptado por el comité local de investigación, a los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, se procedió a realizar una evaluación clínica completa a fin de determinar la presencia de actividad clínica, se recabaron resultados de ultima dinámica hormonal de inhibición con dosis altas de dexametasona y ciclo circadiano de cortisol, posteriormente, se les solicitó recolección de una muestra de orina durante 24 horas iniciando con la segunda orina del día y concluyendo con la primera orina del día

siguiente, se determinó el volumen urinario, tomándose una muestra de 10 ml para determinación de cortisol libre urinario; se les solicitó una segunda recolección de orina a la semana siguiente, procediendo de la misma forma, en caso de que presentaran resultados discordante se les solicitó una tercera colecta, El nivel de cortisol urinario se determinó mediante Radioinmunoanálisis (RIA) utilizando para ello un kit comercial (Beckmann-Coulter-Immunotech) con una sensibilidad de 1.2 µg/L y un coeficiente de variación inter e intraensayo de 2.8-5.1 % y 5.3-9.2% respectivamente. Se consideraron muestras no aptas para su análisis cuando el volumen urinario era inferior a 600 ml, en este caso se solicitó realizar una nueva colecta. Los datos se consignaron en una hoja para este fin (anexo 1)

f).- Análisis Estadístico: Se consideró paciente controlado a aquellos que presentaran una inhibición mayor al 50% del valor basal de cortisol con tras dosis altas de dexametasona, cortisol libre urinario en rango normal en dos determinaciones, ausencia de actividad clínica ó restablecimiento del ritmo circadiano de cortisol, independientemente del abordaje terapéutico empleado.

Utilizamos estadística descriptiva, determinando medidas de tendencia central, de dispersión y tablas de salida. Para el análisis pareado empleamos t de Student, Kruskal-Wallis, el análisis de las diferencias se realizó con la prueba de Pearson. Se consideró como estadísticamente significativo el valor de p menor o igual a 0.05.

RESULTADOS

Se estudiaron 50 pacientes, que cumplían con los criterios de ingreso estipulados. 49 mujeres y 1 hombre, el promedio de edad fue de 41.5 ± 12 años con una edad promedio al momento del diagnóstico de 31 ± 10 años.

El análisis global evidenció ausencia de datos de actividad clínica en 24 (48%) de ellos, 21 (42%) mostraron niveles de cortisol urinario normales, 19 (38%) conservaban el ritmo circadiano de cortisol, utilizando la inhibición de las cifras basales de cortisol (al 50%) con dexametasona a infusión, se documentó control en 39 (78%) de los pacientes. Ninguno de los pacientes con cifras normales de cortisol urinario mostraba datos de actividad clínica. El análisis utilizando correlación de Pearson mostró correlación positiva entre actividad clínica y cortisol urinario (0.01) y entre actividad clínica y ritmo circadiano (0.05), no se encontró correlación entre actividad clínica e inhibición con dexametasona.

33 pacientes recibían tratamiento farmacológico como terapéutica de primera línea: 54% (27) ketoconazol, 6% (3) Cabergolina (CAB) y 6% (3) Bromocriptina (BEC) (Grafica 2). Un restante 14% (7) de los pacientes se administraban agonistas dopaminérgicos tras recidiva posquirúrgica ó tras radioterapia.

Las características generales de los pacientes tratados con Ketoconazol se muestran en la tabla 1.

Dentro de este grupo de pacientes se encontró una media de cortisol urinario de 329.1 ± 413 mcg/dl, con niveles de ACTH de 76.4 ± 66.2 pg/ml la dosis media empleada fue de 544 mg/día en un rango de 200 a 1200 mg/día y con una media de 130 meses de un rango de 24 a 360 meses de manejo. En total 11 (41%) de los pacientes mostraban datos de control bioquímico empleando como referencia las cifras de cortisoluria, mientras que utilizando la inhibición al 50% del cortisol basal tras infusión de dexametasona 18 (67%) evidenciaban control bioquímico, utilizando correlación de Pearson para comparar los hallazgos clínicos con estas dos pruebas solo documentó correlación significativa con el cortisol urinario.

17 (34%) pacientes recibieron tratamiento quirúrgico, las características de este grupo se muestran en la tabla 2. El abordaje descrito en todos fue transnasoesfenoidal (ATNSE), destaca que dos pacientes tenían el antecedente de 2 eventos quirúrgicos y en uno de ellos se

requirió una tercera cirugía. 24% de los pacientes evidenciaron curación en un periodo de seguimiento de 8.5 ± 7.7 años, el resto de pacientes habían requerido apoyo farmacológico o mediante radioterapia. 3 (18%) pacientes tenían documentado un macroadenoma invasor. Este grupo de pacientes presentó la menor media de edad 27 ± 7.5 años.

En los 6 pacientes que recibían agonistas dopaminérgicos solo se documentó control clínico y bioquímico en uno tratado con bromocriptina y uno con cabergolina el promedio de seguimiento tras diagnóstico fue de 4.8 ± 4.3 años con niveles de ACTH durante el tratamiento de 71.4 ± 87.4 . (Tabla 3)

Seis (12%) de los pacientes habían recibido manejo mediante radioterapia, de estos el 50% mediante radioterapia convencional utilizando entre 45 y 50 Gy fraccionados en 25 sesiones y el otro 50% mediante Radiocirugía utilizando Gamma Knife no refiriéndose la dosis de radiación proporcionada. En todos los pacientes esta modalidad terapéutica se empleó tras falla al tratamiento quirúrgico. En 3 de estos pacientes había sido necesario administrar farmacoterapia posradiación dada la evidencia de actividad clínica y bioquímica, lográndose en 2 un adecuado control. (Tabla 4)

En dos pacientes se documentó antecedente de suprarrenalectomía unilateral, tomando en cuenta este concepto, esta alternativa terapéutica no se incluyó en el análisis final.

El análisis pareado utilizando *t* de student comparando el manejo farmacológico con el tratamiento quirúrgico no encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos.

El análisis del subgrupo de pacientes con tratamiento farmacológico comparando el manejo con Ketoconazol vs. Agonistas Dopaminérgicos, utilizando la prueba de Kruskal Wallis no evidenció diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 5).

DISCUSION

La enfermedad de Cushing es una patología que afecta predominantemente al género femenino entre la tercera y cuarta década de la vida (5), nuestros resultados están de acuerdo con lo estas referencias, dado que solo un paciente masculino fue identificado en nuestra cohorte.

Durante mucho tiempo en nuestro departamento el monitoreo del control bioquímico de estos pacientes se efectuó mediante la hospitalización y realización de la prueba de inhibición con Dexametasona a infusión continua a razón de 1 mg/hr durante 7 horas, definiendo como controlados a aquellos pacientes con una inhibición de al menos el 50% del valor basal de cortisol a las 4 horas de iniciada la infusión, esto tomando en cuenta lo descrito por Biedmon y colaboradores (34) tomando en cuenta este aspecto nuestra población de pacientes evidencian un adecuado control de la enfermedad, no obstante los nuevos criterios para control bioquímico difieren en cuanto a utilizar esta prueba para aseverar el control de los pacientes dado que una marcada proporción de ellos persistía con alteraciones en el ciclo circadiano y evidenciaban datos de actividad clínica, nuestros hallazgos corroboran estos datos dado que hasta un 48% de los pacientes con actividad clínica presentan una adecuada inhibición con dicha prueba, esto apoyado con la falta de correlación significativa entre ambos, no así cuando se utiliza el cortisol urinario para evaluarlos, dado que ninguno de nuestros pacientes con niveles normales de cortisol urinario presentaba datos de actividad clínica, estos datos apoyan el empleo del cortisol urinario como protocolo de seguimiento en este tipo de patología, la alternativa de emplear el restablecimiento del ciclo circadiano de cortisol aunado a la ausencia de datos clínicos de hipercortisolismo, parece razonable, como lo demuestran nuestros resultados, aunque la correlación es significativamente menor, es preferente al protocolo de inhibición (9-10,17).

Adicionalmente hemos de resaltar las cuestiones de índole económica que repercuten a nivel institucional dado que el ingresar a un paciente y someterlo a determinación de múltiples muestras hemática implica laboriosidad y eleva sustancialmente el costo, a este respecto la determinación de cortisol urinario es sencilla y económica y efectiva (11,28).

El Ketoconazol fármaco ampliamente utilizado como herramienta de manejo transitorio prequirúrgico o en tras recidiva posquirúrgica, en nuestra serie, a diferencia de lo reportado en otros estudios el fármaco demostró una adecuada tasa de control clínico y bioquímico cuando es utilizado como monoterapia segura a largo plazo (29), logrando una adecuada tasa de efectividad, cabe destacar que nuestra dosis promedio es relativamente baja. Castinetti y colaboradores (28), una dosis promedio similar, encontraron una eficacia similar. Hay que destacar que a esta media de dosis el efecto a nivel de la esteroidogénesis es parcial dado que solo se logra un bloqueo de la 17-Hidroxilasa, por lo tanto este tipo de pacientes son susceptibles de presentar fenómeno de escape. Tomando en cuenta estos datos es de esperarse una mejor respuesta si se emplearan dosis entre 800 y 1200 mg/día con los que se logra bloqueo de la aldolasa, enzima primaria en la síntesis esteroidea (22,23).

Nuestros hallazgos difieren en lo documentado por Torres (25) y Jiménez (27) respecto a que nuestra tasa de eficacia con Ketoconazol fue mucho menor, cabe aclarar que los criterios de curación actuales han cambiado, esto correlaciona con el porcentaje de eficacia que documentamos cuando utilizamos solo el protocolo de inhibición como criterio de control, este porcentaje fue muy similar al encontrado en dichos trabajos, adicionalmente, las dosis promedio en ambos estudios fueron superiores. Adicionalmente los niveles de ACTH fueron superiores en este grupo de pacientes, comparado con cualquiera de las otras alternativas, esto también difiere de lo documentado en estos dos estudios y factiblemente correlacione con la dosis empleada de Ketoconazol.

El empleo de agonistas dopaminérgicos buscando disminuir los niveles de ACTH y secundariamente disminución en la síntesis de cortisol ha sido descrito como una alternativa a los inhibidores de esteroidogénesis, con tasas variables de respuesta tanto pre como posquirúrgica, (17,20) de nuestra cohorte un total de 11 pacientes recibían este tipo de fármacos, 6 de ellos como manejo de primera línea, solo dos pacientes de éstos presentaban un adecuado control, y uno de los pacientes posquirúrgicos, pero dado lo pequeño del grupo y aduciendo que las dosis tanto de Bromocriptina y Cabergolina son inferiores a las utilizadas en el manejo de esta patología (20,31), sería cuestionable afirmar que representan una buena alternativa terapéutica, especialmente resaltamos que a pesar de presentar los niveles más bajos de ACTH el nivel de control clínico y bioquímico era menor, esto coteja con lo afirmado

en otras series respecto a que la reducción en los niveles de ACTH ejercido por los agonistas dopaminérgicos no necesariamente logra un control del paciente con enfermedad de cushing. Una hipótesis interesante sería evaluar su empleo en pacientes posquirúrgicos en quienes se documenta presencia de receptores dopaminérgicos, o en pacientes con elevación concomitante de los niveles de prolactina, empleando especialmente Cabergolina.

La adenomectomía transesfenoidal representa la primera alternativa terapéutica a nivel mundial con tasa de curación superiores al 80%, pero con una tasa elevada de recidiva (12-15), en nuestro estudio solo el 24% de los pacientes operados mantenían criterios de curación clínica y bioquímica a un periodo de seguimiento de 8 años, lo cual evidencia la alta recurrencia posquirúrgica en nuestro centro, esto difiere a lo reportado en un estudio reciente donde se en control una tasa de recurrencia del 25.5 % a 5 años de seguimiento (35). Por otro lado el empleo de un nuevo abordaje quirúrgico tras recidiva parece no recomendable dado que ninguno de los pacientes que requirieron procedimientos subsecuentes logró curación, esto también difiere de lo reportado en otras series (13,14). En nuestro estudio no consideramos las características de la masa tumoral como criterio de éxito quirúrgico, este es un aspecto importante a tener en cuenta en futuros estudios dado que se ha documentado una menor eficacia en el contexto de macroadenomas, tumores no visibles por tomografía o resonancia magnética o en ausencia de su identificación histopatológica (13,36)

El empleo de radioterapia en sus diferentes modalidades representa un tratamiento de segunda línea, esto también se documentó en nuestra serie. No obstante a diferencia de lo reportado la tasa de éxito es ínfima. Respecto a las ventajas del empleo de Gamma Knife sobre la radioterapia convencional, no es factible establecer posición dado que de los seis pacientes que han recibido radioterapia, solo dos evidencian control, uno en el grupo de radioterapia convencional fraccionada y otro en el grupo de Gamma Knife. Sería interesante evaluar en un estudio posterior el empleo de tratamiento farmacológico respecto a empleo de radioterapia tras recidiva posquirúrgica, especialmente en pacientes con invasión a seno cavernoso, esto tomando en cuenta el efecto citotóxico de fármacos como ketoconazol y cabergolina, logrando involución de la masa tumoral.

Llama la atención que a pesar de la notoria diferencia porcentual en la eficacia del tratamiento farmacológico respecto al quirúrgico, no fue factible demostrar una diferencia estadísticamente

significativa entre uno u otro tratamiento, esto posiblemente debido a la falta de paralelismo entre grupos. Al respecto ha de enfatizarse que el presente estudio no está diseñado para evaluar de una manera categórica la eficacia de un tratamiento, sin embargo dejamos sentadas las bases suficientes para considerar a futuro, el diseño de un ensayo clínico enfocado a buscar esta finalidad. Por lo tanto independientemente de esto, el tratamiento farmacológico parece continuar siendo la herramienta de elección en el tratamiento del paciente con enfermedad de cushing en nuestro centro.

CONCLUSIONES

- 1.- El cortisol urinario en orina de 24 hr, representa una alternativa económica y adecuada, para el monitoreo a largo plazo, de pacientes con enfermedad de cushing por lo que debe de establecerse para el seguimiento de estos pacientes.
- 2.- El Ketoconazol continúa siendo una alternativa segura y eficaz en el tratamiento primario de la enfermedad de cushing.
- 3.- El empleo de agonistas dopaminérgicos aun es cuestionable para el tratamiento de la enfermedad de cushing.
- 4.- La cirugía transesfenoidal presenta una alta tasa de recidiva en nuestro centro por lo que sería conveniente establecer criterios específicos para seleccionar a los pacientes candidatos a manejo quirúrgico.
- 5.- La radioterapia en sus diferentes modalidades es una alternativa segura como tratamiento de segunda línea, aunque su eficacia es aun cuestionable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006;367:1605-17.
2. De Martin M, Pecori-Giraldi F. Cushing's disease. *Pituitary* 2006;9:279-87
3. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, et al. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008;37:135-49.
4. Lindholm J, Juul SJ, Jorgensen JO, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *Clin Endocrinol Metab* 2001;86:117-23.
5. Pecori-Giraldi F, Moro M, Cavagnini F. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1554-8.
6. Pivonello R, Faggiano A, Lombarda G, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:327-39
7. Colao A, Faggiano A, Pivonello R, et al. Bone abnormalities and damage in patients with Cushing's disease. *Pituitary* 2001;4:153-61
8. Faggiano A, Filippella M, Di Osma C, Peretta M, Colao A. Nephrolithiasis in Cushing's disease: prevalence, etiopathogenesis and modification after cure. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2076-80.
9. Findling JW, Raff H. Cushing's syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3746-53.
10. Arnaldi G, Angely A, Bertagna F, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5593-602.
11. Laboratory of adrenal gland. En: McPherson & Pincus: *Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*, 21st ed. 2006. Saunders editors.
12. Utz AI, Swearingen B, Biller B. Pituitary surgery and postoperative management in Cushing's Disease. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:459-78
13. Woo YS, Isidori AM, Wat WZ, Kaltsas GA, Afshar F. Clinical and biochemical characteristics of adrenocorticotropin-secreting macroadenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4963-69.
14. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR, et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long term result. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:6348-57.
15. Rees DA, Hanna FWF, Davies JS, et al. Long-term follow-up results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease in a single centre using strict criteria for remission. *Clin Endocrinol* 2002;56:541-51.
16. Young WF, Jr & Thompson GB. Laparoscopic adrenalectomy for patients who have Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:489-504
17. Mullan KR, Atkinson B. Endocrine Clinical Update: Where are we in the therapeutic management of pituitary-dependent hypercortisolism? *Clin Endocrinol* 2007;61:1-11

18. Woodhouse NJ, Dagogo-Jack S, Ahmed M. Acute and long-term effects of octreotide in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Am J Med* 1993;95:305-8
19. Miller JW, Crapo L, The Medical treatment of Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 1993;14:443:58.
20. Nieman LK. Medical Therapy of Cushing's disease. *Pituitary* 2002;5:77-82
21. Beauregard C, Dickstein G, Lacroix A. Classic and Recent Etiologies of Cushing's Syndrome: Diagnosis and Therapy. *Treta Endocrinol* 2002;1(2):79-94.
22. Engelhardt D, Weber MM. Therapy of Cushing's syndrome with steroid biosynthesis inhibitors. *J Steroid Bioch Molec Biol* 1994;49:261-7
23. Angeli A, Fraira R. Ketoconazole therapy in Cushing's disease. *Lancet* 1985;6:1(8432):821-8
24. Boscaro M, Sonino N, Rampazzo A, Mantero F. Response of pituitary.adrenal axis to corticotropin realising hormona in patients with Cushing's disease before and after ketoconazole treatment. *Clin Endocrinol* 1987;27:461-67.
25. Gonzalez-Barcena D, Torres-Ambriz P. Ketoconazol: Tratamiento de elección en la enfermedad de Cushing. Tesis de Postgrado. Departamento de Endocrinología Hospital de Especialidades la Raza 1991.
26. Gonzalez-Barcena D, Muñoz-Solis A. Enfermedad de Cushing, uso de ketoconazol y embarazo. Tesis de Postgrado. Departamento de Endocrinología Hospital de Especialidades la Raza 1993.
27. Gonzalez-Barcena D, Jiménez-Sanchez M. Estado actual de los pacientes con enfermedad de Cushing tratados con ketoconazol. Tesis de postgrado. Departamento de Endocrinología Hospital de Especialidades la Raza 1996.
28. Castinetti F, Morange I, Jaquet P, et al. Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 2008;158:91-9.
29. Mendoza RMA, Gonzalez BD. Pruebas funcionales hepáticas en pacientes con diferentes padecimientos endocrinos tratados con ketoconazol a largo plazo. Tesis de Postgrado. Departamento Endocrinología del Hospital de Especialidades la Raza. 1998
30. Miyoshi T, Takeda M, Suzuki J, Osura T, Hashimoto K. Effect of cabergoline treatment on Cushing disease caused by aberrant adrencorticotropin-secreting macroadenoma. *J Endocrinol Invest* 2004;27:1055-9.
31. Pivonello R, Ferone D, Colao A, et al. Dopamine receptor expresión and function in corticotropo pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2452-62
32. Vance ML. Pituitary Radiotherapy. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005;34:479-87.
33. Petit JH, Beverly MK, Swearingen B, et al. Proton stererotactic radiosurgery is effective and safe in the management of Cushing's disease. En: ENDO 2006: the endocrine Society's 88th annual meeting 24-27 june 2006, Boston MA. Abstract P2-731.
34. biedmond p, DeJong P, Lambert S. Continuous Dexametasona infusion for seven hours in patients with cushing síndrome. *Ann Intern Med* 1990;112:738-42

35. Patil CG, Prevedello DM, Lad SL, Thorner MO, Katznelson L, Laws ER. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:358-62.
36. Pouratian N, Prevedello DM, Jagannathan J, Lopes MB, Vance ML, Laws ER. Outcomes and management of patients with Cushing's disease without pathological confirmation of tumor resection after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3383-88.

ANEXOS

Anexo 1.- HOJA DE RECOLECCION DE DATOS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE "ANTONIO FRAGA MOURET"
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA

EFICACIA DEL ABORDAJE TERAPEUTICO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING S ATENDIDOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

México, D.F. ____ del mes de _____ 200__

Nombre: _____ Edad: _____ Género: M F
Afiliación: _____
Teléfono: _____

Diagnostico Específico: _____
Fecha de Diagnostico: _____
Edad: _____

Cirugía:
ATNSE: _____
Cranectomía: _____
Suprarrenalectomía: _____
Otra: _____

Radioterapia:
Fraccionada: _____ Fecha: _____ Dosis: _____ Gy
Gamma Knife: _____ Fecha: _____

Tx Actual:
No: _____
Si: _____
Ketoconazol: _____ Dosis: _____ mg/día Tiempo: _____
Bromocriptina: _____ Dosis: _____ mg/día Tiempo: _____
Cabergolina: _____ Dosis: _____ mg/sem Tiempo: _____
Otro: _____ Especificar: _____

Actividad Clínica:
No: _____
Si: _____

Depuración de Creatinina: _____ ml/min.

	Muestra 1	Muestra 2	Promedio
Cortisol Urinario			

Anexo 2.- TABLAS Y GRAFICAS:

Tabla 1. Características de los pacientes tratados con Ketoconazol

PACIENTE	EDAD	AÑOS	ACTIVIDAD	DOSIS	TIEMPO	ACTH	RITMO	INHIBICION	CORTISOL
	DIAGNOSTICO	DIAGNOSTICO	CLINICA	(Mg/día)	(meses)	(Pg/ml)	CIRCADIANO	50%	URINARIO
									(µg/dl)
1	30	12	SI	400	144	45.1	PERD	POS	177.85
2	18	43	NO	800	360	83.3	CONS	POS	30.00
3	42	8	SI	400	84	249	PERD	NEG	381.90
4	18	10	NO	600	120	39.4	CONS	POS	86.20
5	40	14	NO	400	168	79.1	CONS	POS	45.90
6	46	18	SI	600	144	88.9	PERD	POS	568.50
7	29	4	SI	600	48	27.7	PERD	NEG	967.10
8	36	2	SI	600	144	28.2	PERD	POS	1766.05
9	30	5	SI	200	48	71	PERD	POS	278.70
10	38	2	SI	1200	30	324	PERD	NEG	933.60
11	16	16	NO	600	144	56.3	CONS	POS	72.25
12	48	14	NO	400	168	65.8	PERD	NEG	899.80
13	26	2	SI	900	120	124.1	PERD	NEG	821.75
14	30	9	NO	600	108	73.8	CONS	POS	148.25
15	43	17	NO	400	204	49.5	PERD	NEG	15.60
16	30	5	SI	500	60	83	CONS	POS	196.30
17	35	5	NO	400	60	27.2	PERD	POS	88.95
18	24	17	NO	400	180	33.5	PERD	POS	178.20
19	51	10	NO	400	108	28.9	CONS	POS	36.30
20	44	27	NO	300	312	36.8	CONS	POS	57.15
21	33	5	NO	800	36	63.2	PERD	POS	45.00
22	23	25	SI	400	300	48.3	PERD	NEG	282.20
23	31	4	NO	600	48	104	PERD	NEG	299.00
24	42	10	NO	600	120	86.1	PERD	NEG	58.40
25	47	9	SI	600	84	54.6	PERD	POS	212.10
26	45	12	NO	400	144	46.1	PERD	POS	88.90
27	30	2	SI	600	23	48.2	CONS	POS	150.20
PROMEDIOS	34.3	11.3		544.4	130	76.4			329.1

Simbología: ACTH: Hormona Adrenocorticotropa, CONS: Conservado, PERD: Perdido, NEG: Negativa, POS: Positiva

Tabla 2. Características de pacientes tratados con cirugía Transesfenoidal (ATNSE):

PACIENTE	EDAD	AÑOS	ACTIVIDAD	RADIOTERAPIA	TX	ACTH	RITMO	INHIBICION	CORTISOL	OBSERVACIONES
	DIAGNOSTICO	DIAGNOSTICO	CLINICA		ACTUAL	pg/ml	CIRCADIANO	DEXAMETASONA	URINARIO	
1	27	15	NO		CAB	93.2	CONS	POS	85.1	
2	40	5	SI		CAB	85.21	CONS	POS	668.5	MACROINVASOR
3	20	3	NO			18.1	PERD	POS	46.7	
4	24	20	SI	GN		8.75	CONS	POS	269.7	
**5	24	27	SI	CF		46.7	CONS	POS	206.25	
6	26	7	NO	GN		29.6	PERD	POS	102.9	
7	35	4	SI			45.4	PERD	POS	151.75	
8	33	1	NO			14.7	PERD	POS	139.3	
9	15	21	NO	CF	BEC	36.8	PERD	POS	65.5	
*10	24	10	SI	CF	BEC	85.9	CONS	POS	164.35	
11	14	3	NO			23.1	PERD	POS	13.6	
*12	30	6	NO	GN	BEC	38	CONS	POS	34.6	MACROINVASOR
13	21	10	SI			76.1	CONS	NEG	679.3	
14	25	6	NO			19.6	PERD	POS	42.75	
15	35	5	NO		BEC	35.1	PERD	POS	71.85	
16	37	2	NO		BEC	27.2	PERD	POS	946.8	MACROINVASOR
17	30	1	NO			21.1	PERD	POS	40.8	
PROMEDIO:	27.05	8.7				41.4			219.3	

Simbología: * Requirió 2 eventos quirúrgicos ** Requirió 3 eventos quirúrgicos. GN: Gamma Knife CF: Convencional Fraccionada BEC: Bromocriptina CAB: Cabergolina, CONS: Conservado, PERD: Perdido, POS: Positiva, NEG: Negativa.

Tabla 3. Características de los pacientes tratados con Agonistas Dopaminérgicos

EDAD	AÑOS	ACTIVIDAD	DOSIS	TIEMPO	ACTH	RITMO	INHIBICION	CORTISOL	
DIAGNOSTICO	DIAGNOSTICO	CLINICA	FARMACO	mg/día	(meses)	pg/ml	CIRCADIANO	DEXAMETASONA	URINARIO
									µg/dl
22	1	SI	CAB	1 (*)	14	247	PERD	POS	419.75
23	3	S	BEC	7.5	23	56.9	PERD	NEG	490.9
21	12	NO	CAB	1 (*)	25	16	PERD	POS	463.1
49	8	NO	BEC	5	48	21.5	PERD	NEG	71.35
33	4	SI	BEC	5	36	50.1	PERD	POS	82.35
31	1	SI	CAB	2 (*)	10	37.2	PERD	POS	264

Simbología: CAB: Cabergolina, BEC: Bromocriptina, CONS: Conservado, PERD: Perdido, POS: Positiva, NEG: Negativa, (*):mg/semana

Tabla 4. Características de los pacientes que han recibido Radioterapia (Rt)

EDAD	AÑOS	ACTIVIDAD	CIRUGIA	DOSIS	TIEMPO	TX	ACTH	RITMO	INHIBICION	CORTISOL		
PACIENTE	DIAGNOSTICO	DIAGNOSTICO	CLINICA	(#)	MODALIDAD	Gy	POST RT	ACTUAL	pg/ml	CIRCADIANO	DEXAMETASONA	URINARIO
												µg/dl
1	24	20	SI	SI	GN	NR	31		8.75	CONS	POS	269.7
2	24	27	SI	SI (3)	CF	50	148		46.7	CONS	POS	206.25
3	26	7	SI	SI	GN	NR	24		29.6	PERD	POS	102.9
4	15	21	NO	SI	CF	45	132	BEC	36.8	PERD	POS	65.5
5	24	10	SI	SI (2)	CF	45	60	BEC	85.9	CONS	POS	164.35
6	30	6	NO	SI (2)	GN	NR	28	BEC	38	CONS	POS	34.6

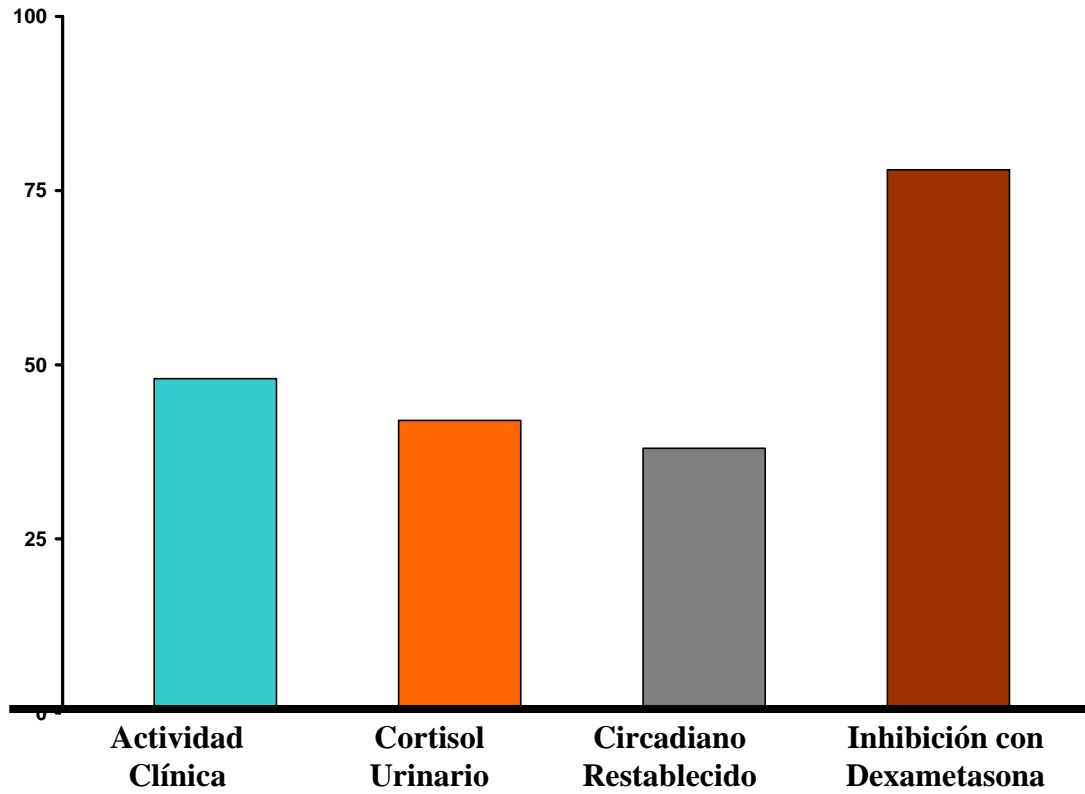
Simbología: BEC: Bromocriptina, ACTH: Hormona Adrenocorticotropa. GN: Gamma Knife CF: Convencional Fraccionada. CONS: Conservado PERD: Perdido, POS: Positiva, NEG: Negativa, NR: No Referida.

Tabla 5. Análisis por fármaco utilizando (Kruskal Wallis)

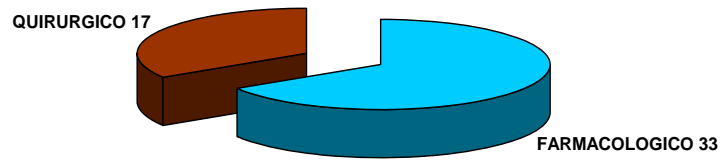
	Ketoconazol			Cabergolina			Bromocriptina			p
	Media	Mediana	DS	Media	Mediana	DS	Media	Mediana	DS	
Edad	46.30	41	13.08	35	33	8.75	39.375	36.5	9.56	0.16
Evolución	32.04	30	10.20	32.2	31	8.23	32	31.5	11.48	1.00
Años de diagnóstico	11.35	10	9.27	6.8	5	6.42	7.375	5.5	6.09	0.31
Cortisol urinario promedio	329.05	177.85	412.55	380.09	419.75	219.17	242.25	82.25	320.55	0.37
Hormona Adenocorticotropa	76.49	56.3	66.23	95.72	85.21	90.53	42.81	36.55	21.09	0.18

DS: Desviación Estándar

Grafica 1.- Porcentaje de Pacientes Curados tomando en cuenta los diferentes criterios establecidos



Grafica 2.- Distribucion de pacientes según el tratamiento establecido



Grafica 3.- Distribución de pacientes según el tipo de fármaco utilizado

