



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

---

---

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI  
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

“RESPUESTA CLÍNICA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO  
PRIMARIO CON CIRUGÍA DE HIPÓFISIS EN PACIENTES  
CON ENFERMEDAD DE CUSHING”

F-2010-3601-130

T E S I S

QUE PRESENTA

DRA. NAYELI MARTÍNEZ CRUZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN  
ENDOCRINOLOGÍA

ASESORES DE TESIS:

DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SÁNCHEZ

DR. ERNESTO SOSA EROZA



MÉXICO, D.F.

2010



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

**“RESPUESTA CLÍNICA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO PRIMARIO  
CON CIRUGÍA DE HIPÓFISIS EN PACIENTES  
CON ENFERMEDAD DE CUSHING”**

**ALUMNO:**

**Dra. Nayeli Martínez Cruz**

Residente de 4o. Año de Endocrinología, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social.

**TUTOR PRINCIPAL**

**Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros Sánchez**

Endocrinóloga.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

**ASESORES**

**Dr. Ernesto Sosa Eroza**

Endocrinólogo. Maestro en Ciencias.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Dr. Moisés Mercado Atri**

Endocrinólogo. Jefe de Servicio de Endocrinología.

Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”.  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

## REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

**Delegación: 3 Suroeste. Unidad de adscripción: HE UMAE CMN SXXI.**

**Asesor:** Ana Laura Espinosa de los Monteros Sánchez Matrícula:5810787

**Autor:** Apellido Paterno: Martínez Materno: Cruz Nombre: Nayeli  
Matrícula: 99366292 Especialidad: Endocrinología Graduación: 28/02/2011  
No de registro: F-2010-3601-130

**Título de la tesis:** Respuesta clínica después del tratamiento primario con cirugía de hipófisis en pacientes con enfermedad de Cushing.

### Resumen:

**Introducción** La enfermedad de Cushing es una patología poco frecuente que tiene múltiples comorbilidades y conlleva en los casos no tratados a una mortalidad cardiovascular a 5 años de más del 50%. Se sabe poco acerca de la remisión o mejoría de las manifestaciones clínicas posterior a la resección quirúrgica del adenoma hipofisario de ahí que el retraso en el diagnóstico y la dificultad para lograr una remisión clínica y bioquímica completa, contribuyen a su morbilidad y mortalidad. **Objetivo** Describir las características clínicas antes y después del tratamiento primario con cirugía de hipófisis, en los pacientes con enfermedad de Cushing en seguimiento por los servicios de endocrinología y neurocirugía del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G." del Centro Médico Nacional Siglo XXI y correlacionar el estado clínico con el estado bioquímico post quirúrgico. **Material y Métodos** Se estudiaron pacientes con enfermedad de Cushing que fueron sometidos a cirugía de hipófisis en este centro de enero de 1989 a julio de 2010. **Resultados:** Se evaluaron 46 pacientes con enfermedad de Cushing, de los cuales 44 fueron mujeres (95.7%) y 2 hombres (4.3%). Edad media al diagnóstico de 33 años. El promedio del peso al diagnóstico fue de 82kg, con una media de IMC de 33 kg/m<sup>2</sup>. El 50% de los pacientes tuvieron al diagnóstico una obesidad grado 3. El 57.8% tuvo alguna alteración en el metabolismo de los carbohidratos, 80.4% eran hipertensos, 73.3% tenían hipercolesterolemia, 48.8% tuvieron hipertrigliceridemia, el 8.7% tuvo hipocalemia, 51.2% acné, 84.1% hirsutismo, 73.9% estrías violáceas, 58.7% alteraciones menstruales, 85% debilidad y 55.3% acantosis nigricans. Después de la cirugía hipofisaria, 87% de los pacientes tuvieron inactividad bioquímica de la enfermedad de Cushing, mientras que 13% (N= 6) permanecieron activos. Las variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con el estado bioquímico post quirúrgico fueron: obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, hipocalemia, hirsutismo, estrías violáceas, alteraciones menstruales, no así las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, la hipertrigliceridemia y el acné. **Conclusiones:** Aunque muchas manifestaciones de la enfermedad de Cushing muestran cambios que son congruentes con los cambios en el estado bioquímico postquirúrgico, en este estudio se observó que principalmente las alteraciones asociadas al síndrome metabólico tuvieron persistencia e incluso recurrencia en pacientes con inactividad bioquímica de la enfermedad de Cushing.

Palabras Clave:

1)Cushing 2)Clínica 3)Tratamiento 4)Hipófisis

Páginas: 46 Ilustraciones:3

Tipo de Investigación: \_\_\_\_\_

Tipo de Diseño: \_\_\_\_\_

Tipo de Estudio: \_\_\_\_\_

---

**Dra. DIANA G. MENEZ DÍAZ**

**JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

---

**Dr. MOISÉS MERCADO ATRI**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA  
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**TUTOR**

---

**Dra. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SÁNCHEZ**

**ENDOCRINÓLOGA.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**

**ASESORES**

---

**Dr. ERNESTO SOSA EROZA**

**ENDOCRINÓLOGO. MAESTRO EN CIENCIAS.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**

---

**Dr. MOISÉS MERCADO ATRI**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA.  
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI.  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.**

## DEDICATORIAS

# ÍNDICE

|                                 | <b>Pág.</b> |
|---------------------------------|-------------|
| RESUMEN.....                    | 1           |
| ANTECEDENTES.....               | 4           |
| PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....  | 11          |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 11          |
| HIPÓTESIS .....                 | 11          |
| OBJETIVOS.....                  | 12          |
| MATERIAL Y MÉTODOS.....         | 13          |
| RESULTADOS.....                 | 27          |
| DISCUSIÓN.....                  | 34          |
| CONCLUSIONES.....               | 36          |
| BIBLIOGRAFÍA.....               | 37          |
| ANEXOS.....                     | 39          |

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad de Cushing es una patología poco frecuente causada por un adenoma hipofisario secretor de ACTH, que tiene como complicaciones el desarrollo de obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, osteoporosis, depresión, déficits cognitivos, dislipidemia y conlleva en los casos no tratados a una mortalidad cardiovascular a 5 años de más del 50%. El cuadro clínico es muy variable y difiere ampliamente en su severidad dependiendo del grado y duración del hipercortisolismo y probablemente de la sensibilidad del receptor de glucocorticoides. Se sabe poco acerca de la remisión o mejoría de las manifestaciones clínicas posterior a la resección quirúrgica del adenoma hipofisario pudiendo algunas de ellas persistir a pesar de la remisión bioquímica de la enfermedad, de ahí que el retraso en el diagnóstico y la dificultad para lograr una remisión clínica y bioquímica completa, contribuyen a su morbilidad y mortalidad.

**Objetivo:** Describir las características clínicas antes y después del tratamiento primario con cirugía de hipófisis, en los pacientes con enfermedad de Cushing en seguimiento por los servicios de endocrinología y neurocirugía del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G." del Centro Médico Nacional Siglo XXI y correlacionar el estado clínico con el estado bioquímico post quirúrgico.

**Material y Métodos:** Se estudiaron pacientes con enfermedad de Cushing en seguimiento por los servicios de endocrinología y neurocirugía del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G." del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social que fueron sometidos a cirugía de hipófisis en este centro de enero de 1989 a julio de 2010.

**Análisis Estadístico:** La distribución de las características clínicas se describió con medidas de tendencia central y de dispersión acordes a las características de la variable. Y los resultados de la evaluación clínica post quirúrgica

(remisión/persistencia) se correlacionaron con el estado bioquímico post quirúrgico (remitido/activo) en tablas de contingencia de dos filas por dos columnas; teniendo como un máximo valor de (C) de 0.71.

**Resultados:** Se evaluaron 46 pacientes con enfermedad de Cushing, de los cuales 44 fueron mujeres (95.7%) y 2 hombres (4.3%). Edad media al diagnóstico de 33 años. El promedio del peso al diagnóstico fue de 82kg, con una media de IMC de 33 kg/m<sup>2</sup>. El 50% de los pacientes tuvieron al diagnóstico una obesidad grado 3. El 57.8% tuvo alguna alteración en el metabolismo de los carbohidratos, 80.4% eran hipertensos, 73.3% tenían hipercolesterolemia, 48.8% tuvieron hipertrigliceridemia, el 8.7% tuvo hipocalcemia, 51.2% acné, 84.1% hirsutismo, 73.9% estrías violáceas, 58.7% alteraciones menstruales, 85% debilidad y 55.3% acantosis nigricans. Después de la cirugía hipofisaria, 87% de los pacientes tuvieron inactividad bioquímica de la enfermedad de Cushing, mientras que 13% (N= 6) permanecieron activos. Las variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa con el estado bioquímico post quirúrgico fueron: obesidad, hipercolesterolemia, hipertensión arterial, hipocalcemia, hirsutismo, estrías violáceas, alteraciones menstruales, no así las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, la hipertrigliceridemia y el acné.

**Conclusiones:** Aunque muchas manifestaciones de la enfermedad de Cushing muestran cambios que son congruentes con los cambios en el estado bioquímico postquirúrgico, en este estudio se observó que principalmente las alteraciones asociadas al síndrome metabólico tuvieron persistencia e incluso recurrencia en pacientes con inactividad bioquímica de la enfermedad de Cushing. Lo anterior contribuye a que estos pacientes persistan con un alto riesgo cardiovascular y esto demuestra finalmente la necesidad del seguimiento a largo plazo de estos pacientes, incluso de aquellos en los que se logró inactividad bioquímica después de cirugía de hipófisis dada la alta posibilidad de persistencia o recurrencia de las comorbilidades asociadas a la enfermedad.

| <b>Datos del Autor</b>   |  |
|--------------------------|--|
| <b>Apellido Paterno:</b> | Martínez   |
| <b>Apellido Materno:</b> | Cruz   |
| <b>Nombre:</b>           | Nayeli   |
| <b>Teléfono:</b>         | 04455 55 19 04 22 09   |
| <b>Universidad:</b>      | Universidad Nacional Autónoma de México  |
| <b>Facultad:</b>         | Facultad de Medicina   |
| <b>Especialidad:</b>     | Endocrinología   |
| <b>No. de Cuenta:</b>    | 507213729  |
| <b>Datos del Asesor</b>  |  |
| <b>Apellido paterno:</b> | Espinosa de los Monteros   |
| <b>Apellido materno:</b> | Sánchez  |
| <b>Nombre:</b>           | Ana Laura  |
| <b>Datos de la Tesis</b> |  |
| <b>Título:</b>           | Respuesta clínica después del tratamiento primario con cirugía de hipófisis en pacientes con enfermedad de Cushing |
| <b>No. de páginas:</b>   | 46 p.  |
| <b>Año:</b>              | 2010   |

## **ANTECEDENTES**

El síndrome de Cushing (SC) es una entidad que se caracteriza por el conjunto de síntomas y signos resultado de la exposición prolongada a glucocorticoides. El síndrome de Cushing exógeno es resultado de la administración de estos compuestos y es la causa más común. El síndrome de Cushing endógeno es menos frecuente y se debe a un exceso en la producción de cortisol como resultado de un tumor productor de ACTH (ACTH dependiente 80%), el cual puede ser de origen hipofisario (enfermedad de Cushing, 80%) o ectópico (20%) o bien debido a una lesión suprarrenal en el 15-20% (adenoma, carcinoma o hiperplasia) <sup>(1)</sup>.

La enfermedad de Cushing definida por Harvey Cushing en 1932 es causada por un adenoma hipofisario secretor de ACTH. Es una enfermedad infrecuente con una incidencia de 0.7 a 2.4 casos por millón de habitantes por año, predominante en mujeres con una relación que va de 3:1 a 10:1, en estudios recientes en pacientes con diabetes mellitus, obesidad e hipertensión sugiere una prevalencia mayor de hasta el 5%. Tiene como complicaciones el desarrollo de obesidad, diabetes mellitus, hipertensión, osteoporosis, depresión, déficits cognitivos, dislipidemia, entre otras y tiene una mortalidad cardiovascular a 5 años de más del 50% en los casos no tratados <sup>(2-5)</sup>.

**Cuadro clínico** El cuadro clínico en la enfermedad de Cushing es muy variable y difiere ampliamente en su severidad dependiendo del grado y duración del hipercortisolismo y probablemente de la sensibilidad del receptor de glucocorticoides.

El clásico fenotipo incluye alteraciones cardiovasculares, metabólicas, dermatológicas, musculoesqueléticas y psiquiátricas, sin embargo hay casos en los que el escenario es menos claro, pacientes con solo algunos síntomas y una atípica presentación, en los que es necesario pensar en forma leve de hipercortisolismo o formas cíclicas. <sup>(6)</sup>

La obesidad troncal es la manifestación clínica inicial más común, la ganancia de peso puede ser mínima al inicio del cuadro, sin embargo, subsecuentemente en fotografías del paciente es evidente la típica fascies de luna llena. Entre los signos y síntomas característicos se encuentran según el porcentaje de presentación: obesidad troncal 97%, cara de luna llena 89%, hipertensión 76%, piel atrófica 75%, diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa 70%, disfunción gonadal 69%, debilidad muscular 68%, hirsutismo o acné 56%, alteraciones psiquiátricas 55%, que van desde alteraciones en la cognición y memoria, ansiedad, depresión o psicosis, osteoporosis 40%, edema 15%, infección fúngica 8%, estados protrombóticos. Sin embargo muchos de estos síntomas son comunes en la población general y por otro lado, el decremento en los niveles de estrógenos durante la menopausia en las mujeres, hace que manifiestan trastornos del sueño y del estado de ánimo además de incremento del tejido adiposo central, hipertensión etc; lo que puede hacer confuso el diagnóstico de hipercortisolismo en mujeres postmenopáusicas <sup>(7)</sup>.

Se sabe poco acerca de la remisión o mejoría de las manifestaciones clínicas posterior a la resección quirúrgica del adenoma hipofisario. Algunas de estas manifestaciones persisten a pesar de la remisión bioquímica de la enfermedad, por

todo esto, el retraso en el diagnóstico y la dificultad para lograr una remisión clínica y bioquímica completa, posterior al tratamiento quirúrgico, contribuyen a su elevada morbilidad y mortalidad <sup>(7)</sup>.

### **Tratamiento**

El manejo exitoso a largo plazo es un reto. El manejo clínico inicial debe estar enfocado en identificar las comorbilidades asociadas y controlarlas, tratamiento farmacológico para control de la diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, tratamiento preventivo antitrombótico especialmente durante el muestreo de senos petrosos o la cirugía de hipófisis. Se sugiere la realización de un ecocardiograma, curva de tolerancia oral a la glucosa, densitometría ósea, como estudios diagnósticos complementarios <sup>(8)</sup>.

Actualmente el tratamiento definitivo de elección para pacientes con enfermedad de Cushing es la resección del adenoma hipofisario transesfenoidal. Otros tratamientos utilizados después de la falla en el tratamiento quirúrgico inicial son: repetir la cirugía transesfenoidal, terapia médica para bloquear la producción adrenal de cortisol, adrenalectomía bilateral y radioterapia o radiocirugía.

Después del tratamiento quirúrgico inicial hay que diferenciar los casos en los que existe curación bioquímica de los que presentan mejoría clínica pero sin datos bioquímicos de curación, ya que en estos, la posibilidad de recurrencia es elevada. La resección completa del adenoma productor de ACTH es seguida de algún grado de hipocortisolismo postoperatorio, así, un cortisol postoperatorio de menos de 5

mcg/dl se considera como evidencia de curación y se deberá iniciar sustitución con prednisona 5 mg/día e intentar suspenderlos en el seguimiento del paciente <sup>(9)</sup>.

La segunda línea de tratamiento es la adrenalectomía bilateral. Este procedimiento está indicado en pacientes que no son candidatos a una segunda cirugía transesfenoidal o cuando persiste la enfermedad después de una segunda intervención y no es fácilmente controlable con tratamiento médico. La cirugía laparoscópica ha demostrado las menores tasas de morbi-mortalidad con respecto a la cirugía abierta clásica. La mayor preocupación posteriormente es el desarrollo de síndrome de Nelson <sup>(10)</sup>.

### **Remisión**

Con los avances en la cirugía transesfenoidal, series recientes han demostrado una remisión postoperatoria inmediata del 59-88%. Esta variabilidad se relaciona con el tamaño del tumor, la localización, la experiencia del cirujano y la definición en si misma de remisión. Actualmente sabemos que el mejor criterio bioquímico para definir remisión es aquel que asegure el menor número de recurrencias de la enfermedad. Es claro que la normalización de la secreción de cortisol después de cirugía llevará inicialmente a una regresión de los datos clínicos del síndrome de Cushing, pero con un mayor número de recurrencias que las observadas en pacientes que tienen hipocortisolismo postoperatorio, de ahí que los criterios bioquímicos de curación actualmente utilizados sean cada vez más estrictos. Para definir remisión se utilizan los siguientes criterios: hipocortisolismo sérico, normalización del cortisol urinario libre en orina o supresión con prueba de dosis baja

de dexametasona, sin embargo aún no existe un consenso que defina mejor estos criterios. La remisión de la enfermedad a 10 años solo se logra en el 20-50% de los pacientes operados de hipófisis así que debe tomarse en cuenta la necesidad de otras opciones terapéuticas en estos casos <sup>(4)</sup>.

### **Recurrencia y Seguimiento a largo plazo.**

El seguimiento a largo plazo ha mostrado la posibilidad de recaída aún cuando se consideran curados a los pacientes con enfermedad de Cushing después de la cirugía de hipófisis, de ahí que se recomienda la revaloración clínica y bioquímica de su estado en forma periódica con vigilancia de por vida<sup>(9,11)</sup>. Recurrencia ha sido definido por la elevación del cortisol en orina de 24 hrs, elevación del cortisol sérico y falla en la prueba con supresión con dosis baja de dexametasona con síntomas clínicos consistentes con enfermedad de Cushing.

En un seguimiento a 5 años se han encontrado tasas de recurrencia que van desde: 0.5% a un año, 6.7% a dos años, 10.8% a tres años y 25.5% a cinco años. Pacientes con cortisol sérico post operatorio mayor de 2 mcg/dl tienen 2.5 veces mas riesgo de tener una recurrencia que aquellos con niveles menores de 2 mcg/dl <sup>(11)</sup>.

Hay que recalcar que el riesgo cardiovascular en estos pacientes parece persistir aún durante la remisión de la enfermedad por lo que se recomienda su seguimiento a pesar de la curación bioquímica y manejo de la comorbilidades asociadas <sup>(12)</sup>.

La calidad de vida en estos pacientes se ve afectada y está documentado que aún después de resolverse la hipercortisolemia, se encuentra disminuida, existiendo efectos adversos a largo plazo en el estado de ánimo y función psico-social; por lo que se propone una hipótesis en la cual se producen cambios irreversibles en el sistema nervioso central como resultado de la hipercortisolemia<sup>(13)</sup> En cuanto a las manifestaciones clínicas, existe poca información acerca de su remisión, mejoría o persistencia en relación con el estado bioquímico post quirúrgico.

Se sabe que a pesar de un largo período de cura, pacientes que han sufrido de síndrome de Cushing, persisten con acumulación de grasa central como durante la enfermedad activa, con el consecuente perfil de adipocinas desfavorable, perpetuando un estado inflamatorio y mayor riesgo cardiovascular. Había sido asumido que con la resolución de la hipercortisolemia habría un decremento en la masa grasa, como lo reportado en la recuperación temprana después de un tratamiento exitoso, sin embargo aún después de la insuficiencia adrenal los pacientes persisten con obesidad y se han encontrado marcadores inflamatorios aún después de muchos años de cura <sup>(14)</sup>.

En cuanto a las alteraciones en la función cognitiva y cerebral se sabe que los corticosteroides juegan un papel muy importante en mantener la homeostasis del sistema nervioso central, la exposición crónica a niveles suprafisiológicos está asociada con un incremento en las alteraciones del sueño y estado de ánimo, enfermedades psiquiátricas, alteraciones cognitivas y cambios anatómicos en el cerebro como pérdida del volumen cerebral y dilatación ventricular.

La prevalencia reportada de depresión en estos pacientes es de hasta un 54% y está asociada a mayor edad, sexo femenino, mayores niveles de cortisol, enfermedad más severa. Trastornos psiquiátricos mayores son raros y si ocurren, es más común que sea como complicación de un trastorno leve previo <sup>(15)</sup>.

En la osteoporosis se ha visto que después de un tratamiento exitoso la densidad mineral ósea en columna y fémur incrementan significativamente en los primeros años, para posteriormente decaer en el tiempo, se sugiere que inicialmente hay una redistribución mineral ósea de la periferia al esqueleto axial lo que ocasiona un incremento transitorio en el contenido mineral óseo.

Al evaluar el ritmo circadiano de la presión arterial en pacientes con enfermedad de Cushing se ha visto que existe persistencia de elevación en la presión arterial nocturna y al levantarse comparada con la presión arterial ambulatoria a pesar de la resolución del hipercortisolismo. Se sugiere que existe una correlación positiva entre la duración y severidad de la hipertensión arterial previo al tratamiento de la enfermedad de Cushing lo que provoca que persistan estas anormalidades <sup>(7)</sup>.

En nuestro centro de trabajo son atendidos y tratados un gran número de pacientes con enfermedad de Cushing, sin embargo no existen descripciones acerca de la respuesta clínica después de la cirugía de hipófisis, por lo que en el siguiente estudio se pretende hacer una descripción y análisis de los resultados encontrados.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

*¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes con enfermedad de Cushing después de la cirugía de hipófisis?*

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Los pacientes con enfermedad de Cushing tienen una amplia variedad de manifestaciones clínicas y metabólicas que incrementan el riesgo de mortalidad por causa cardiovascular. Sin embargo existen pocos estudios en los que se reporte la respuesta clínica obtenida tras la cirugía de hipófisis y en los que se establezca si esta respuesta se relaciona o no con el estado bioquímico post operatorio de la enfermedad.

## **HIPÓTESIS**

Las características clínicas evaluadas después de la cirugía de hipófisis en pacientes con enfermedad de Cushing, mostrarán una correlación con el estado bioquímico post operatorio (enfermedad activa o remitida).

## **OBJETIVOS GENERALES**

- Describir las características clínicas de los pacientes con enfermedad de Cushing antes de la cirugía de hipófisis.
- Describir el estado bioquímico de los pacientes con enfermedad de Cushing después de la cirugía de hipófisis (enfermedad activa o inactiva).
- Describir las características clínicas de los pacientes con enfermedad de Cushing después de la cirugía de hipófisis.
- Correlacionar el estado clínico con el estado bioquímico post quirúrgico.

## **OBJETIVO ESPECÍFICO**

- Evaluar el estado de cada una de las siguientes características clínicas que presentaron los pacientes con enfermedad de Cushing antes y después de la cirugía de hipófisis, definiendo si existió remisión, mejoría o persistencia de la característica clínica en la evaluación post quirúrgica.
  - Peso
  - Índice de Masa corporal
  - Obesidad
  - Debilidad muscular
  - Acantosis nigricans
  - Estrías violáceas
  - Acné
  - Hirsutismo
  - Alteraciones menstruales
  - Osteoporosis
  - Hipocalcemia
  - Alteración en el metabolismo de los carbohidratos
  - Hipertensión Arterial Sistémica
  - Hipercolesterolemia
  - Hipertrigliceridemia

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **1.- Diseño del estudio:**

Observacional, descriptivo, retro-proyectivo.

### **2.- Universo de trabajo:**

Pacientes con enfermedad de Cushing en seguimiento por el servicio de endocrinología y sometidos a tratamiento primario con cirugía de hipófisis por el servicio de neurocirugía del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G." del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social desde enero de 1989 a julio del 2010.

### **3.-Descripción de las variables:**

*Variable Independiente:*

Estado bioquímico después de la cirugía de hipófisis en pacientes con enfermedad de Cushing:

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal Dicotómica
- Unidad de medición: Activo / Remitido
- Definición conceptual:

Estado bioquímico que se presenta después de la cirugía de hipófisis y que incluye la medición de cortisol sérico, cortisol libre urinario y prueba de supresión con dosis baja de dexametasona.

- Definición operacional:

Inactivo: Ausencia de hipercortisolismo identificado por un nivel de cortisol sérico  $<5 \mu\text{g/dl}$  (hipocortisolismo) durante la evaluación temprana (0-7 días) o tardía (1-3 meses después de cirugía), o la normalización del cortisol libre urinario y/o la supresión del cortisol sérico durante la prueba de dosis baja de dexametasona a menos de  $1.8\mu\text{g/dl}$  realizada en la evaluación tardía.

Activo: Persistente elevación del cortisol libre urinario y/o falla en la prueba de supresión con dosis baja de dexametasona durante la evaluación tardía.

#### *Variables Dependientes:*

##### Peso corporal:

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: Continua
- Unidad de medición: kg
- Definición conceptual: Fuerza con que la tierra atrae a un objeto.
- Definición operacional: Se determinará el peso en kg pre quirúrgico y el menor peso corporal alcanzado en la evaluación post quirúrgica.

##### Índice de masa corporal:

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: Continua
- Unidad de medición:  $\text{kg/m}^2$
- Definición conceptual: Medida de asociación entre el peso y la talla.

- Definición operacional: Se calcula dividiendo el peso (kg) entre la estatura al cuadrado ( $m^2$ ). Se determinará el IMC pre quirúrgico y el IMC menor alcanzado en la evaluación post quirúrgica.

#### Obesidad:

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal
- Categorías: Remisión, Mejoría o Persistencia.
- Definición conceptual: Incremento del tejido adiposo corporal, definido según la NOM como obesidad grado 1 un IMC de 27.1 a 29.9, obesidad grado 2 un IMC de 30-35 y obesidad grado 3 un IMC de  $>35 \text{ kg/m}^2$
- Definición operacional: Según el IMC se definirá el grado de obesidad pre quirúrgico y en la evaluación post quirúrgica se clasificará de acuerdo a las siguientes categorías.
  - Remisión: IMC menor de  $27 \text{ kg/m}^2$ .
  - Mejoría: Cualquier disminución del IMC.
  - Persistencia: IMC mayor o igual.

#### Debilidad muscular:

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal
- Categorías: Remisión, Mejoría o Persistencia.

- Definición conceptual: Disminución de la fuerza muscular. Una fuerza normal tiene un puntaje 5/5, movimiento contra resistencia 4/5, movimiento contra gravedad 3/5, movimiento sobre plano 2/5, contracción que no desplaza la extremidad 1/5, fuerza ausente 0/5
- Definición operacional: Se definirá el grado de debilidad al diagnóstico y en la evaluación post quirúrgica se clasificará de acuerdo a las siguientes categorías.
  - Remisión: Fuerza muscular de 5/5 puntos, según la escala de medición.
  - Mejoría: Incremento en la fuerza muscular de 1 punto o más de la escala de medición.
  - Persistencia: Menor o igual puntaje de la escala de medición de fuerza muscular.

Acantosis nigricans:

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal
- Categorías: Remisión, Mejoría o Persistencia.
- Definición conceptual: Hiperqueratosis e hiperpigmentación de la piel en los pliegues cutáneos.
- Definición operacional: Se definirá la presencia de acantosis al diagnóstico y en la evaluación post quirúrgica se clasificará de acuerdo a las siguientes categorías.
  - Remisión: Ausencia de acantosis nigricans.

-Mejoría: Disminución de la hiperqueratosis o hiperpigmentación de la piel.

-Persistencia: Acantosis sin cambio.

#### Estrías violáceas:

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal
- Categorías: Remisión, Mejoría o Persistencia.
- Definición conceptual: Líneas violáceas formadas por una fibrosis excesiva que aparecen en la piel, secundarias a desgarros subdérmicos.
- Definición operacional: Se definirá la presencia de estrías violáceas al diagnóstico y en la evaluación post quirúrgica se clasificará de acuerdo a las siguientes categorías.

-Remisión: Ausencia de la pigmentación de estrías.

-Mejoría: Disminución de la pigmentación de estrías.

-Persistencia: Estrías sin cambios.

#### Acné:

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal
- Categorías: Remisión, Mejoría o Persistencia .
- Definición conceptual: Inflamación de las glándulas sebáceas . Según el número de pápulas en cara se define como leve con <10, moderado con 10-20 y severo con >20 pápulas.

- Definición operacional: Se definirá la presencia e intensidad del acné al diagnóstico y en la evaluación post quirúrgica se clasificará de acuerdo a las siguientes categorías.
  - Remisión: Ausencia de acné.
  - Mejoría: Cambio de la intensidad del acné de moderado a leve o de severo a moderado.
  - Persistencia: Mayor o misma intensidad del acné.

#### Hirsutismo:

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal
- Categorías: Remisión, Mejoría o Persistencia.
- Definición conceptual: Incremento del vello corporal en áreas que normalmente son lampiñas o siguiendo un patrón masculino de distribución. Se evalúa según la escala de Ferriman Gallway. Leve 8-16 puntos, Moderado de 17-25 y Severo >25.
- Definición operacional: Se definirá la presencia e intensidad del hirsutismo al diagnóstico y en la evaluación post quirúrgica se clasificará de acuerdo a las siguientes categorías.
  - Remisión: Ausencia de hirsutismo.
  - Mejoría: Cambio de la intensidad del hirsutismo de moderado a leve, severo a moderado.
  - Persistencia: Mayor o misma intensidad del hirsutismo.

### Alteraciones menstruales:

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal
- Categorías: Remisión o Persistencia.
- Definición conceptual: Espectro clínico de variación en los ciclos menstruales que va desde la oligomenorrea, opsomenorrea hasta la amenorrea.
- Definición operacional: Se definirá la presencia de alteraciones menstruales al diagnóstico y en la evaluación post quirúrgica, clasificándose de acuerdo a las siguientes categorías:
  - Remisión: Ciclos menstruales regulares.
  - Persistencia: Ausencia de ciclos menstruales regulares.

### Osteoporosis:

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal
- Categorías: Remisión, Mejoría o Persistencia.
- Definición conceptual: Se define por la presentación de un score T mayor de -2.5 DE en la evaluación con densitometría ósea.
- Definición operacional: Se medirá el score T al diagnóstico y en la evaluación post quirúrgica, clasificándose de acuerdo a las siguientes categorías:
  - Remisión: score T igual o menor de -1 DE.
  - Mejoría: Disminución del score T en 1 o más DE.
  - Persistencia: Incremento del score T en 1 o más DE o score T sin cambios.

### Hipertensión Arterial:

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal
- Categorías: Remisión, Mejoría o Persistencia.
- Definición conceptual: Tensión arterial elevada, +130mmHg en la presión sistólica y +90mmHg en la presión diastólica
- Definición operacional: Se medirá la tensión arterial al diagnóstico y en la evaluación post quirúrgica, clasificándose de acuerdo a las siguientes categorías.
  - Remisión: Tensión arterial menor o igual a 120/80 mmHg sin tratamiento farmacológico.
  - Mejoría: Disminución en la dosis y/o número de medicamentos utilizados para su control y/o mejor control de la misma con la misma dosis y número de medicamentos.
  - Persistencia: Ausencia de cambios o empeoramiento en el control farmacológico de la hipertensión arterial.

### Alteración en el metabolismo de los carbohidratos:

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal
- Categorías: Remisión, Mejoría o Persistencia.
- Definición conceptual:

Gama de alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, en la que se incluyen:

-Diabetes Mellitus: Glucosa plasmática en ayuno >126 mg/dl o síntomas de hiperglucemia mas una glucosa plasmática >200 mg/dl en cualquier momento del día o glucosa plasmática >200 mg/dl después de 2 hrs de una carga oral de 75 gr de glucosa.

-Glucosa de ayuno alterada: Glucosa plasmática en ayuno entre 100-125 mg/dl.

-Intolerancia a la glucosa: Glucosa plasmática entre 140-199 mg/dl 2 hrs después de una carga oral de 75 gr de glucosa.

- Definición operacional: Se definirá la alteración en el metabolismo de los carbohidratos al diagnóstico y en la evaluación post quirúrgica se revalorará y se clasificará según las siguientes categorías.

-Remisión: Nivel de glucosa plasmática por debajo de los criterios diagnósticos para la alteración detectada, sin tratamiento farmacológico.

-Mejoría: Cambio de diabetes mellitus a glucosa de ayuno alterada o a intolerancia a la glucosa y/o disminución en la dosis y número de medicamentos utilizados y/o mejor control con la misma dosis y número de medicamentos.

-Persistencia: Ausencia de cambio o empeoramiento en el control farmacológico.

#### Hipocalcemia:

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal
- Categorías: Remisión, Mejoría o Persistencia.

- Definición conceptual: Nivel de potasio sérico menor a 3.5 meq/l.
- Definición operacional: Se medirá el potasio sérico al diagnóstico y en la evaluación post quirúrgica, clasificándose en las siguientes categorías.
  - Remisión: Potasio sérico de >3.5 meq/l sin tratamiento farmacológico.
  - Mejoría: Disminución en la dosis de medicamentos utilizados para su control.
  - Persistencia: Ausencia de cambios o empeoramiento en el control farmacológico.

Hipertrigliceridemia:

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal
- Categorías: Remisión, Mejoría o Persistencia.
- Definición conceptual: Nivel de triglicéridos plasmáticos por arriba de 150 mg/dl.
- Definición operacional: Se medirá el nivel de triglicéridos al diagnóstico y en la evaluación post quirúrgica, clasificándose en las siguientes categorías
  - Remisión: Triglicéridos <150 mg/dl sin tratamiento.
  - Mejoría: Disminución en la dosis y número de medicamentos utilizados para su control y/o mejor control con la misma dosis y número de medicamentos.
  - Persistencia: Ausencia de cambios o empeoramiento en el control farmacológico.

### Hipercolesterolemia:

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal
- Categorías: Remisión, Mejoría o Persistencia.
- Definición conceptual: Nivel de colesterol plasmáticos >200 mg/dl.
- Definición Operacional: Se medirá el nivel de colesterol al diagnóstico y en la evaluación post quirúrgica, clasificándose en las siguientes categorías
  - Remisión: Colesterol <200 mg/dl sin tratamiento.
  - Mejoría: Disminución en la dosis y número de medicamentos utilizados para su control y/o mejor control con la misma dosis y número de medicamentos.
  - Persistencia: Ausencia de cambios o empeoramiento en el control farmacológico.

#### **4.- Selección de la muestra:**

##### **a) Tamaño de la muestra**

Carecemos de la información necesaria para calcular el tamaño de la muestra. Considerando que esta enfermedad tiene una baja prevalencia y que el tamaño del efecto de los cambios bioquímicos sobre las características clínicas de la enfermedad de Cushing en los pacientes después de la cirugía no es conocida, hemos decidido estudiar los registros disponibles de los pacientes intervenidos de Enero de 1989 a Julio de 2010 en nuestro centro de referencia.

## **b) Criterios de selección**

### **1. Criterios de inclusión.**

Pacientes con enfermedad de Cushing que hayan sido sometidos por primera vez a cirugía de hipófisis en el Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G." del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social desde enero de 1989 a julio del 2010 y que tengan seguimiento en esta unidad hospitalaria por el servicio de endocrinología.

### **2. Criterios de no inclusión.**

Pacientes que no cuentan con la información completa en el expediente clínico.

### **3. Criterios de exclusión.**

Registros de pacientes que carezcan de datos bioquímicos completos que permitan establecer el estado postquirúrgico de la enfermedad.

## **5.- Análisis estadístico**

La distribución de las características clínicas se describió con medidas de tendencia central y de dispersión acordes a las características de la variable. Para tratar de establecer una correlación entre dos variables nominales se conjuntaron, para fines de cálculo del coeficiente de contingencia (C), los resultados "remisión y mejoría" de la variable de desenlace clínico en una sola categoría: remisión. Los resultados de la evaluación clínica post quirúrgica (remisión/persistencia) se correlacionaron con el estado bioquímico post quirúrgico (inactivo/activo) en tablas de contingencia de dos filas por dos columnas; teniendo como un máximo valor de (C) de 0.71.

## **6.- Procedimientos:**

Se incluyeron pacientes con enfermedad de Cushing en seguimiento de forma regular en el departamento de endocrinología del HE CMN SXXI, y que fueron sometidos a resección de adenoma hipofisario, como tratamiento primario de la enfermedad de Cushing, en esta unidad médica.

Para el análisis de casos realizado en forma retrospectiva, se recabó la información por interrogatorio directo de los pacientes seguidos en consulta externa y/o mediante la captura de los datos presentes en el expediente clínico (en hoja de recolección de datos del anexo 1); para el análisis de los pacientes seguidos en forma prospectiva se tomaron en cuenta los datos obtenidos en consulta externa.

Para cada caso se analizaron las variables clínicas que se presentaron al momento del diagnóstico de la enfermedad de Cushing, así como en forma posterior a la cirugía de hipófisis (1 año) determinando si cada una de éstas se encontraba en remisión, persistencia o mejoría.

En el grupo de pacientes que permanecieron inactivos después del tratamiento primario con cirugía de hipófisis, se hizo el análisis de las siguientes variables clínicas: obesidad, alteración en el metabolismo de los carbohidratos, hipertensión arterial, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, en dos tiempos: a) evaluación postquirúrgica temprana (hasta un año después de cirugía) y b) evaluación postquirúrgica tardía (realizada durante la última evaluación en consulta externa, en un tiempo mayor a un año después de cirugía).

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

El presente es un estudio clínico observacional y descriptivo, en el que no se realizó ninguna intervención adicional al tratamiento habitual de los pacientes por lo que de acuerdo con la Ley General de Salud se considera sin riesgo para los participantes.

## **RECURSOS**

Los recursos humanos para este trabajo fueron, el investigador principal, asesor y colaboradores. Los recursos materiales fueron aquellos con los que en forma habitual cuenta el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, como consultorio médico y expedientes clínicos.

## RESULTADOS

En total se evaluaron 46 pacientes con enfermedad de Cushing, con un tiempo de seguimiento mínimo de 3 meses y máximo de 22 años, de los cuales 44 fueron mujeres (95.7%) y 2 hombres (4.3%).

La edad media al diagnóstico fue de 33 años con rango de 16-54 años. Las características clínicas al momento del diagnóstico fueron las siguientes:

| <b>(N= pacientes evaluados)</b>             | <b>N=pacientes</b> |          |
|---|--------------------|----------|
|   | <b>positivos</b>   | <b>%</b> |
| <b>Obesidad (N=44)</b>                      | 36                 | 82       |
| Grado 1                                     | 5                  | 13.8     |
| Grado 2                                     | 13                 | 36.2     |
| Grado 3                                     | 18                 | 50       |
| <b>Alt metabolismo carbohidratos (N=45)</b> | 26                 | 57.8     |
| <b>Hipertensión Arterial (N=46)</b>         | 37                 | 80.4     |
| <b>Hipercolesterolemia(N=45)</b>            | 33                 | 73.3     |
| <b>Hipertrigliceridemia (N=45)</b>          | 22                 | 48.8%    |
| <b>Hipocalemia (N=46)</b>                   | 4                  | 8.7      |
| <b>Osteoporosis (N=9)</b>                   | 5                  | 55.6     |
| <b>Acné (N=43)</b>                          | 22                 | 51.2     |
| <b>Hirsutismo (N=44)</b>                    | 37                 | 84.1     |
| <b>Estrías (N=46)</b>                       | 34                 | 73.9     |
| <b>Alteraciones Menstruales (N=36)</b>      | 27                 | 58.7     |
| <b>Debilidad (N=40)</b>                     | 34                 | 85       |
| <b>Acantosis nigricans (N=29)</b>           | 16                 | 55.2     |

El promedio del peso al diagnóstico fue de 82kg, (SD ± 18) con una media de IMC de 33 kg/m<sup>2</sup> (SD ± 7). El 50% de los pacientes tuvieron al momento del diagnóstico una obesidad grado 3, 57.8% (N=26) tuvo alguna alteración en el metabolismo de los carbohidratos: diabetes en 25 pacientes, glucosa de ayuno alterada en 5 e intolerancia a los carbohidratos en uno (sólo a este paciente se le realizó CTGO). La media de glucosa de ayuno al momento del diagnóstico fue de 123 mg/dl (SD ± 48).

El 80.4% eran hipertensos, 73.3% tenían hipercolesterolemia, con una media de colesterol plasmático de 246 mg/dl (SD ± 34), 48.8% tuvieron hipertrigliceridemia, con una media de triglicéridos de 265 mg/dl (SD ± 116), el 8.7% tuvo hipocalcemia, 51.2% acné, 84.1% hirsutismo, 73.9% estrías violáceas, 58.7% alteraciones menstruales, 85% debilidad y 55.3% acantosis nigricans.

Después de la cirugía hipofisaria, 87% (N= 40) de los pacientes tuvieron inactividad bioquímica de la enfermedad de Cushing, mientras que 13% (N= 6) permanecieron activos.

El estado de las variables clínicas obesidad, alteración en el metabolismo de los carbohidratos, hipertensión arterial, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia que fueron analizadas en dos tiempos, fue el siguiente:

| ESTADO POST QUIRÚRGICO DE LA VARIABLE CLÍNICA        |  |                                       |  |                                      |
|--|--|---------------------------------------|--|--------------------------------------|
| Variable Clínica<br>(N= pacientes evaluados)         | Remisión   | Mejoría                               | Persistencia   | Nuevo                                |
| EVALUACION TEMPRANA<br>Obesidad (N=36)               | <b>13 (36.1%)</b><br><i>inactivos</i>                        | <b>10 (27.7%)</b><br><i>inactivos</i> | <b>12 (33.3%)</b><br><i>8 inactivos</i><br><i>4 activos</i>  | <b>1 (2.7%)</b><br><i>Inactivo</i>   |
| EVALUACION TARDIA<br>Obesidad (N=19)                 | <b>6 (31.5%)</b>   | <b>5 (26.3%)</b>                      | <b>7 (36.8%)</b>   | <b>1 (5.2%)</b>                      |
| EVALUACIÓN TEMPRANA<br>Alt Metab carbohidratos(N=26) | <b>9 (33.3%)</b><br><i>inactivos</i>                         | <b>7 (25.9%)</b><br><i>inactivos</i>  | <b>10 (37%)</b><br><i>8 inactivos</i><br><i>2 activos</i>    | <b>1 (3.7%)</b><br><i>inactivo</i>   |
| EVALUACIÓN TARDÍA<br>Alt Metab carbohidratos (N=15)  | 1 (6.6%)   | 6 (40%)                               | 7 (46.6%)  | 1 (6.6%)                             |
| EVALUACION TEMPRANA<br>HAS (N=37)                    | <b>25 (67.6%)</b><br><i>24 inactivos</i><br><i>1 activos</i> |                                       | <b>12 (32.4%)</b><br><i>8 inactivos</i><br><i>4 activos</i>  |                                      |
| EVALUACIÓN TARDÍA<br>HAS (N=9)                       | 1 (11.1%)  |                                       | 7 (77.8%)  | 1 (11.1%)                            |
| EVALUACIÓN TEMPRANA<br>Hipercolesterolemia (N=33)    | <b>7 (21.2%)</b><br><i>Inactivos</i>                         | <b>9 (27.3%)</b><br><i>Inactivos</i>  | <b>15 (45.5%)</b><br><i>11 inactivos</i><br><i>4 activos</i> | <b>2 (6.1%)</b><br><i>Inactivos</i>  |
| EVALUACIÓN TARDÍA<br>Hipercolesterolemia (N=14)      | 2 (14.5%)  | 3 (22%)                               | 7 (50%)  | 2 (14.5%)                            |
| EVALUACIÓN TEMPRANA<br>Hipertrigliceridemia (N=26)   | <b>6 (23.1)</b><br><i>Inactivos</i>                          | <b>5 (10.9%)</b><br><i>Inactivos</i>  | <b>11 (42.3%)</b><br><i>9 inactivos</i><br><i>2 activos</i>  | <b>4 (15.4%)</b><br><i>Inactivos</i> |
| EVALUACIÓN TARDÍA<br>Hipertrigliceridemia (N=14)     | 1 (7.1%)   | 4 (28.5%)                             | 7 (50%)  | 2 (14.4%)                            |

- De los 35 pacientes con obesidad evaluados después de cirugía, 13 (todos inactivos bioquímicamente) tuvieron remisión de ésta durante la evaluación temprana, mientras que 12 persistieron obesos (8 inactivos y 4 activos). Seis de los 13 pacientes que tuvieron remisión inicial de la obesidad, se encontraron nuevamente obesos en la evaluación tardía.

Solo un paciente sin obesidad al momento del diagnóstico se encontró obeso durante la evaluación temprana.

- En relación a las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, en 9 de 26 pacientes evaluados en forma temprana (todos inactivos) remitieron dichas alteraciones y persistieron en 10 pacientes (8 inactivos y 2 activos). Un paciente con remisión inicial de diabetes presentó recurrencia de ésta en la evaluación tardía.
- Se encontró remisión de la hipertensión arterial en 25 de 37 pacientes evaluados en forma temprana (24 inactivos y 1 activo). Doce pacientes (8 inactivos y 4 activos) persistieron hipertensos después de la cirugía de hipófisis. Un paciente con remisión inicial mostró recurrencia de la hipertensión en la evaluación tardía.
- Siete de 33 pacientes tuvieron remisión inicial de hipercolesterolemia, todos ellos contaban con inactividad bioquímica postoperatoria, sin embargo en dos se observó recurrencia en la evaluación tardía. Quince pacientes (11 inactivos y 4 activos) mantuvieron niveles elevados de colesterol en la evaluación temprana.
- En seis de 26 pacientes se encontró remisión de la hipertrigliceridemia en la evaluación temprana, mientras que en once (9 inactivos y 2 activos) no la hubo. Un paciente con normalización temprana de triglicéridos presentó nuevamente hipertrigliceridemia durante la evaluación tardía.

Dentro de las otras variables clínicas que solo fueron evaluadas de forma temprana se encontraron los siguientes resultados:

| <b>ESTADO POST QUIRÚRGIO DE LA VARIABLE CLÍNICA</b> |                                      |   |   |
|---|--------------------------------------|---|---|
| <b>Variable Clínica<br/>N=pacientes evaluados</b>   | <b>Remisión</b>                      | <b>Mejoría</b>                                      | <b>Persistencia</b>                                 |
| <b>Hipocalcemia (N=4)</b>                           | <b>4(100%)</b><br><i>inactivos</i>   |   |   |
| <b>Acné (N=19)</b>                                  | <b>10(52.6%)</b><br><i>inactivos</i> | <b>6(31.6%)</b><br><i>5 inactivos<br/>1 activo</i>  | <b>3(15.8%)</b><br><i>2 inactivos<br/>1 activo</i>  |
| <b>Hirsutismo (N=32)</b>                            | <b>14(43.8%)</b><br><i>inactivos</i> | <b>14(43.8)</b><br><i>13 inactivos<br/>1 activo</i> | <b>4(12.5%)</b><br><i>2 inactivos<br/>2 activos</i> |
| <b>Estrías (N=31)</b>                               | <b>27(87.1%)</b><br><i>remitidos</i> |   | <b>4(12.9%)</b><br><i>activos</i>                   |
| <b>Alt menstruales (N=27)</b>                       | <b>18(66.7%)</b><br><i>inactivos</i> |   | <b>9(33.3%)</b><br><i>7 inactivos<br/>2 activos</i> |
| <b>Debilidad (N=34)</b>                             | <b>23(67.6%)</b><br><i>inactivos</i> | <b>7(20.6%)</b><br><i>inactivos</i>                 | <b>4(11.8%)</b><br><i>1 inactivo<br/>3 activos</i>  |
| <b>Acantosis (N=14)</b>                             | <b>3(21.4%)</b><br><i>inactivos</i>  | <b>9(64.3%)</b><br><i>inactivos</i>                 | <b>2(14.3%)</b><br><i>activos</i>                   |

La hipocalcemia remitió en el 100% de los casos y todos eran inactivos bioquímicamente; 9 pacientes tuvieron densitometría ósea pre quirúrgica y de estos, 5 pacientes (55.6%) tenían osteoporosis al diagnóstico y en la evaluación post quirúrgica se encontró mejoría en el puntaje del score T en 2 de ellos los cuales se encontraban inactivos.

El acné remitió en 10 pacientes (52.6%) de 19, los cuales todos eran inactivos, mejoró en 6 (31.6%) y persistió en 3 (15.8%) de los cuales dos estaban inactivos y uno activo. El hirsutismo remitió en el 43.8% (todos inactivos), mejoró en el 43.8% y persistió en 4 (12.5%) los cuales 2 estaban inactivos y 2 activos, las estrías violáceas

remitieron en el 87.1% (todos inactivos) y persistieron en el 12.9% (todos activos) ; las alteraciones menstruales remitieron en el 66.7% (todos inactivos) y persistieron en el 33.3% (todos activos), la debilidad remitió en el 67.6%, mejoró el 20.6%, y persistió en el 11.8%, la acantosis nigricans remitió en el 21.4%, mejoró en el 64.3% y persistió en el 14.3%.

Los resultados de la evaluación postquirúrgica temprana se correlacionaron con el estado bioquímico postquirúrgico (enfermedad activa o inactiva) en tablas de contingencia teniendo como un máximo valor de (C) de 0.71.

-La obesidad en relación con el estado bioquímico post quirúrgico, tuvo un coeficiente de contingencia de 0.445, con  $P= 0.003$ , lo que correlaciona el estado bioquímico con la obesidad.

-Las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos tuvieron un coeficiente de contingencia de 0.205 con  $P= 0.286$ , que no permitió establecer una correlación, sin embargo, se observó una tendencia a la persistencia en el grupo inactivo bioquímicamente.

-La hipertensión arterial tuvo un coeficiente de contingencia de 0.373 con  $P=0.015$  lo que correlaciona el estado bioquímico con la hipertensión arterial.

-La hipercolesterolemia tuvo un coeficiente de contingencia de 0.369 con  $P=0.027$  lo que correlaciona el estado bioquímico con la hipercolesterolemia.

-La hipertrigliceridemia tuvo un coeficiente de contingencia de 0.302 con  $P=0.138$  lo que no permitió hacer correlaciones con el estado bioquímico.

-Los coeficientes de contingencia para las variables clínicas: hirsutismo  $C= 0.466$  ( $P=0.003$ ), debilidad  $C= 0.583$  ( $P<0.000$ ), estrías violáceas  $C=0.707$  ( $P<0.000$ ), alteraciones menstruales  $C=0.371$  ( $P=0.038$ ), tuvieron un nivel de significancia estadística suficiente para correlacionar el estado bioquímico de la enfermedad con la persistencia o remisión de éstas, mientras que el acné tuvo un  $C=0.306$  ( $P=0.61$ ) lo que no permitió establecer correlaciones.

## DISCUSIÓN

La enfermedad de Cushing es una patología poco frecuente y se sabe poco acerca de la remisión o mejoría de las manifestaciones clínicas posterior a la resección quirúrgica del adenoma hipofisario.

Como se establece en la literatura, en nuestra revisión de casos se encontró que la obesidad fue la manifestación clínica más frecuente (grado 3 en el 50%) seguida de otras alteraciones como la hipertensión, debilidad muscular, hirsutismo, estrías violáceas, dislipidemia y alteración en el metabolismo de los carbohidratos. En nuestra serie, la frecuencia de alteración en el metabolismo de los carbohidratos (57.8%) fue menor a la reportada en la literatura, quizá por la falta de evaluación con curva de tolerancia a la glucosa, lo cual deja muchos pacientes sub diagnosticados.

Al establecer correlaciones de las variables clínicas con el estado bioquímico post quirúrgico se encontró que aunque en la obesidad existió una correlación significativa, un grupo de pacientes con remisión bioquímica persistieron con ésta y por otro lado se observó que algunos pacientes después de remitir en la evaluación temprana recurrieron con obesidad durante la evaluación tardía. Es probable que dicha situación refleje cómo las variables clínicas pueden ser afectadas por otros factores diferentes al hipercortisolismo, un claro ejemplo es el análisis de las alteraciones del metabolismo de los carbohidratos donde no se pudo establecer una correlación con el estado bioquímico post quirúrgico, dado que existió una tendencia a la persistencia en el grupo remitido bioquímicamente y en algunos otros se

observó remisión a pesar de la actividad bioquímica. Se ha propuesto que la disminución del hipercortisolismo tisular puede modificar el patrón de distribución de grasa, la resistencia a la insulina y reflejarse en disminución de la morbilidad del paciente a pesar de no cumplir criterios de curación bioquímica<sup>(14)</sup>, por el contrario la tendencia de algunos pacientes remitidos bioquímicamente a persistir con obesidad, dislipidemia y alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos pudiera estar influenciada por factores hereditarios, ambientales y tiempo de evolución. La hipertensión arterial tuvo una correlación significativa con el estado bioquímico, sin embargo se observó que aquellos pacientes con hipertensión arterial de larga evolución pre quirúrgica, eran los que persistían a pesar de la remisión bioquímica de la enfermedad.

La hipercolesterolemia también tuvo una correlación significativa con el estado bioquímico post quirúrgico, sin embargo en cuanto a la hipertrigliceridemia no se encontró mejoría significativa a pesar de la remisión bioquímica.

Otras variables clínicas evaluadas que tuvieron una alta correlación con el estado bioquímico post quirúrgico fueron el acné, el hirsutismo, las estrías, las alteraciones menstruales, la debilidad. Debido al número reducido de pacientes en los que se evaluó la densidad mineral ósea con densitometría ósea pre y post quirúrgica, no fue posible establecer correlaciones.

## **CONCLUSIONES**

La enfermedad de Cushing tiene una amplia variedad de manifestaciones que difieren ampliamente en su severidad dependiendo del grado y duración del hipercortisolismo. Aunque muchas de estas manifestaciones muestran cambios que son congruentes con los cambios en el estado bioquímico postquirúrgico, en este estudio se observó que principalmente las alteraciones asociadas al síndrome metabólico como la obesidad, anormalidades en el metabolismo de los carbohidratos y la dislipidemia tuvieron persistencia e incluso recurrencia en pacientes con inactividad bioquímica de la enfermedad de Cushing. Lo anterior contribuye a que estos pacientes persistan con un alto riesgo cardiovascular. Finalmente los resultados de este estudio hacen énfasis en la necesidad del seguimiento a largo plazo de estos pacientes, incluso de aquellos en los que se logró inactividad bioquímica después de cirugía de hipófisis dada la alta posibilidad de persistencia o recurrencia de las comorbilidades asociadas a la enfermedad de Cushing.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Espinosa de los Monteros-Sánchez AL et al. Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2007, 15:2-10.
2. Orth DN. Cushing's syndrome, *N Engl J Med* 1995, 332: 791-803.
3. Pecori Giraldi F, Moro M, Cavagnini F. Gender-related differences in the presentation and course of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 1554-1558.
4. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 117-123.
5. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:5808-5813.
6. Boscaro M, Barzon L, Sonino N. The diagnosis of Cushing's syndrome: atypical presentations and laboratory shortcomings. *Arch Intern Med* 2000, 160: 3045-3053.
7. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 5593-5602.
8. Findling J, Raff H. Screening and diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin NAm* 2005, 34:385-402.
9. Esposito F, Dusick J, Cohan P, et al. Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91: 7-13.
10. Porpiglia F, Fiori C, Bovio S, et al. Bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome: a comparison between laparoscopy and open surgery. *J Endocrinol Invest* 2004, 27:654-8.
11. Patil C, Prevedello D, Lad S, et al. Late recurrences of Cushing's disease after initial successful transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrin Metab* 2007.

12. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Persistence of increase cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999, 84:2664-72.
13. Heald A, Ghosh S, Brayt S et al. Long term negative impact on quality of life in patients with successfully treated Cushing's disease. *Clinical Endocrinology* 2004 61: 458-465
14. Barahona M, Sucunza N, Resmini E, et al. Persistent body fat mass and inflammatory marker increases after long-term cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009, 94: 3365-3371.
15. Bourdeau I, Bard C, Forget H, et al. Cognitive function and cerebral assessment in patients who have Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005, 34:3.

**ANEXO 1**

**Hoja de recolección de datos.**

NOMBRE: \_\_\_\_\_ TRATAMIENTOS: \_\_\_\_\_

AFLIACIÓN: \_\_\_\_\_

FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_\_\_ EDAD: \_\_\_\_\_

| Clínica                             | AL DIAGNÓSTICO |         |    | FECHA QX: |   |   |         | FECHA QX: |   |   |   | FECHA QX: |    |   |   | FECHA QX: |         |    |  |
|-------------------------------------|----------------|---------|----|-----------|---|---|---------|-----------|---|---|---|-----------|----|---|---|-----------|---------|----|--|
|                                     | Fecha          | Valores | TX | R         | M | P | Valores | TX        | R | M | P | Valores   | TX | R | M | P         | Valores | TX |  |
| PESJ                                |                |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |
| DM LINA                             |                |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |
| MC                                  |                |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |
| OBESIDAD                            | 5/1/18         |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |
| DEBILIDAD                           | 12/18/18       |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |
| ACANTOSIS                           | 22/04/18       |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |
| ESTRIAS                             | 22/04/18       |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |
| HERPETOPIA                          | 5/1/18         |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |
| ACNE                                | 1/1/18         |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |
| HERPESIVO                           | 1/1/18         |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |
| ACNE MEXO                           | 6/1/18         |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |
| DEPRESION                           | 6/1/18         |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |
| DIENFOM                             | 1/1/18         |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |
| HAS                                 | 5/1/18         |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |
| DM 2                                | 6/1/18         |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |
| NTU, GLU                            | 6/1/18         |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |
| HiperC (13.5)                       | 6/1/18         |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |
| HiperTG (+117)                      | 6/1/18         |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |
| HiperCCL (420)                      | 6/1/18         |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |
| ESTADO BIOQUIMICO ACTIVO / REMITIDO |                |         |    |           |   |   |         |           |   |   |   |           |    |   |   |           |         |    |  |

20-25: Normal  
 25-1-27: Sobrepeso  
 27-1-29.9: Obesidad I  
 30-35: Obesidad II  
 mas 35: Obesidad III

3/5 Normal  
 4/5 Muy contra resistencia  
 3/5 Muy contra gravedad  
 2/5 Muy sobre plano  
 1/5 Contracción que no desplaza  
 0/5 Ausente

HIRQUISMO  
 8-16 Leve  
 17-25 Moderado  
 mas 25: Severo

ACNE No pápulas  
 a) Leve 10  
 b) Mod 10-20  
 c) Sev +20

R: Remitió  
 M: Mejor  
 I: Igual  
 P: PEOR