



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE SIGLO XXI
Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez**

**Análisis de la función tiroidea en pacientes
con enfermedad de Cushing sometidos a cirugía de
hipófisis.**

Folio: F-2011-3601-163

Proyecto de Tesis
que para obtener el Título en la Especialidad de:
Endocrinología
Presenta:

DRA. JESICA SARAÍ BERNAL GARDUÑO
Residente del 4to año de Endocrinología, CMN Siglo XXI,
Hospital de Especialidades, IMSS.

Asesores de tesis:

**DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SÁNCHEZ
DR. ERNESTO SOSA EROZA**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

México DF

Febrero 2012.

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
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SÁNCHEZ
ENDOCRINÓLOGA. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO
NACIONAL SIGLO XXI. INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

DR. ERNESTO SOSA EROZA
ENDOCRINÓLOGO. MAESTRO EN CIENCIAS. HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI. INSTITUTO
MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

INDICE

I. Resumen	4
II. Antecedentes	5
III. Planteamiento del problema	6
IV. Justificación	7
V. Preguntas de Investigación	8
VI. Hipótesis	8
VII. Objetivo	9
VII. Metodología de la Investigación.....	9
VIII. Consideraciones Éticas	11
IX. Resultados	14
X. Discusión	22
XI. Conclusiones	24
XII. Bibliografía	25

I. Resumen

La enfermedad de Cushing es una patología poco frecuente causada por un adenoma hipofisario secretor de ACTH, sus manifestaciones más importantes tienen relación con el aumento del riesgo cardiovascular al que se ve asociada esta enfermedad. Se han descrito algunas alteraciones en las pruebas de función tiroidea en los pacientes con enfermedad de Cushing que difieren en algunos casos cuando el paciente tiene datos de actividad de cuando se trata por medio de cirugía de hipófisis. Poco se ha descrito sobre este tipo de alteraciones en el mismo grupo de pacientes.

Objetivo

Describir las características de la función tiroidea en pacientes con enfermedad de Cushing en seguimiento por el servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G." del Centro Médico Nacional Siglo XXI antes y después del tratamiento con cirugía de hipófisis.

Material y Métodos

Se estudiarán pacientes con enfermedad de Cushing que hayan sido sometidos a cirugía de hipófisis en este centro desde 1990 hasta Enero del 2011. Se describirán las características del Perfil Tiroideo al momento del diagnóstico y después de la cirugía de hipófisis, definiendo para la actividad bioquímica de la Enfermedad de Cushing dos categorías: remisión o actividad y se correlacionaran con los niveles de TSh y T4 libre determinando para cada una de ellas tres categorías de acuerdo a los niveles encontradas de ambas.

Análisis Estadístico

Las características clínicas y demográficas de los pacientes se presentaron de forma apropiada en cuadros y tablas. Los resultados fueron descritos con las medidas de tendencia central y de dispersión adecuadas, dependiendo de las características de la variable. Se encontraron diferencias significativas en los niveles de TSH en las 3 evaluaciones por lo que se aplicó método estadístico Wilcoxon para determinar su significancia. Se realizaron gráficas que mostraron la evolución de los pacientes desde su diagnóstico hasta su última evaluación.

Palabras clave: Enfermedad de Cushing, Función tiroidea, cirugía, Hipófisis, Tirotropina.

II. Antecedentes:

La enfermedad de Cushing es una enfermedad poco frecuente que resulta de la producción autónoma de ACTH por un tumor hipofisario que es la causa más frecuente de Síndrome de Cushing endógeno. Esta enfermedad se caracteriza por ciertas alteraciones metabólicas importantes tales como Diabetes Mellitus, Hipertensión Arterial, Obesidad, Osteoporosis y Dislipidemia. Es una enfermedad cuyo diagnóstico es tardío y difícil, ya que sus síntomas no son específicos. Su tratamiento primario va encaminado a eliminar el tumor, para lo que la cirugía transesfenoidal tiene mejor pronóstico en la mayoría de los pacientes. (1)

Se sabe que en condiciones normales, los glucocorticoides tienen un efecto regulatorio sobre el eje tirotrópico: hormona liberadora de tirotrópina (TRH)- hormona estimulante de tiroides (TSH)- tiroxina (T₄). Por ejemplo, en algunos estudios se ha demostrado que los glucocorticoides aumentan la liberación de somatostatina vía aumento de RNAm. La somatostatina inhibe directamente la secreción de TSH por activación de receptores SST2 y SST5 expresados en las células tirotrópicas. Por otro lado, se ha descubierto que la anexina 1 (ó lipocortina 1), tiene también un papel regulatorio sobre la secreción de TSH. Esta proteína es producida por las células foliculoestelares de la hipófisis y se encuentra en abundancia en la región anterior de ésta glándula y en el hipotálamo donde su expresión y disposición celular es regulada por la ACTH. La anexina 1 actúa de manera parácrina y yuxtácrina regulando los efectos agudos de glucocorticoides y disminuyendo la secreción de TSH, ACTH, prolactina y LH. (2,3,4).

En sujetos sanos la privación calórica induce un marcado decremento de los niveles de TSH y de la elevación nocturna de TSH. La causa de esto posiblemente es mediado por niveles elevados de cortisol. Sin embargo aun no está claro el mecanismo por el cual elevaciones moderadas de cortisol observadas durante el ayuno son suficientes para causar supresión de TSH. En el estudio realizado por Samuels y McDaniel se administraron dosis de hidrocortisona a dosis bajas (24mg/m² en 24hrs) a 8 sujetos sanos tratando de imitar los niveles de cortisol en ayuno y medir así los niveles de TSH séricos demostrando que no había alteración de la frecuencia de pulsos de TSH pero si de la amplitud de los mismos, disminuyendo en un 51% los niveles de ésta. Se han hecho varios estudios que demuestran la supresión de TSH causada por glucocorticoides a altas

dosis, pero este estudio en particular demostró que a dosis menores, casi fisiológicas se disminuyen los niveles de TSH por disminución de la respuesta a de TSH a TRH y disminución de la secreción espontánea. Por otro lado, también en los pacientes con enfermedad de Addison expuestos a dosis fisiológicas de glucocorticoides se observa una disminución en las concentraciones de TSH (5,6).

El pulso nocturno de TSH también disminuye en pacientes con depresión mayor sin tratamiento y en pacientes con cirugías mayores. Estas dos condiciones comparten un incremento de las concentraciones de cortisol, es decir que los niveles elevados de cortisol juegan un rol importante en la patogénesis de las anormalidades de la secreción de TSH encontradas en estos pacientes (5).

Algunos estudios han descrito la presencia de alteraciones en la función tiroidea en pacientes con síndrome de Cushing. Estos estudios en su mayoría han sido realizados en pacientes con enfermedad activa (antes del tratamiento), reportando disminución en el nivel de TSH debido a alteraciones en la respuesta a TRH. Sin embargo, hasta donde nosotros sabemos, no existen estudios suficientes que evalúen la función tiroidea en pacientes con enfermedad de Cushing inactiva, es decir después de cirugía (7,8).

En el estudio realizado por Ferdinand Roelfsema se estudiaron pulsos de secreción de TSH en 16 pacientes con Enfermedad de Cushing activa y 11 con enfermedad de Cushing inactiva después de cirugía. Se encontró disminución de las concentraciones de TSH en pacientes con hipercortisolismo e incremento de las concentraciones de esta hormona en los pacientes en remisión debido a variaciones en la amplitud de la secreción pulsátil de TSH, la cual estuvo disminuida en pacientes con hipercortisolismo. En contraste, la secreción de TSH se encontró aumentada en los pacientes en remisión dada por la secreción basal amplificada durante el día (2).

Algunos autores han propuesto la posibilidad de que exista un aumento en la incidencia de enfermedades autoinmunes posterior a la resolución del hipercortisolismo, incluyendo el inicio o exacerbación de enfermedad tiroidea autoinmune. En uno de estos estudios, se describió un aumento de la autoinmunidad en pacientes con hipercortisolismo endógeno, sobre todo una incidencia mayor de hipotiroidismo subclínico y bocio. Este aumento de autoinmunidad después de la resolución del hipercortisolismo, se cree que se

presenta de manera posterior a la supresión del sistema inmunológico asociada al exceso previo a corticoides durante la enfermedad activa, por lo que probablemente los pacientes que ya tienen autoanticuerpos contra la tiroidea se encuentran protegidos durante la actividad de la enfermedad, ya que se sabe que el cortisol induce inhibición del sistema inmune, por lo que posterior a la recuperación de la función adrenal el proceso autoinmune se exagera y la disfunción tiroidea se desarrolla (8,9).

III. Planteamiento del problema

Existe una serie de alteraciones en la función tiroidea que se presentan como resultado de la exposición exógena a glucocorticoides. Dichas alteraciones son resultado principalmente del efecto de los corticoides a nivel hipofisario. En algunos casos y de manera poco frecuente, han sido descritas también ciertas alteraciones de las pruebas de función tiroidea en pacientes con hipercortisolismo endógeno, sin embargo la mayor parte de los estudios han incluido un número muy reducido de pacientes, algunos de ellos casos aislados. Por otro lado, se sospecha que existan también ciertas alteraciones tiroideas durante la remisión del hipercortisolismo, para lo cual se han propuesto algunas hipótesis relacionadas con un aumento de autoinmunidad tiroidea o a una probable respuesta compensadora a la supresión de TSH. Hasta donde nosotros sabemos, no existen estudios previos en donde se describan las características de la función tiroidea en pacientes con enfermedad de Cushing evaluados antes y después de la cirugía de hipófisis.

IV. Justificación

Se ha descrito la presencia de ciertas alteraciones en la función tiroidea que se asocian a la enfermedad de Cushing activa. Se sospecha además el que una vez lograda la remisión de dicha enfermedad puedan también presentarse otro tipo de alteraciones en la esfera tiroidea, sin embargo no han sido estudiadas de manera sistemática en la misma población de pacientes con enfermedad de Cushing. Este estudio tiene como propósito describir la función tiroidea en pacientes con Enfermedad de Cushing antes y después del tratamiento con cirugía de hipófisis.

V. Preguntas de Investigación:

Pregunta General

¿Cuál es el comportamiento de las pruebas de función tiroidea en pacientes con enfermedad de Cushing antes y después del tratamiento con Cirugía de hipófisis?

Preguntas específicas:

- ¿Existe alteración de la concentración sérica de TSH en los pacientes con Enfermedad de Cushing antes de la cirugía de Hipófisis?
- ¿Existe alteración de la concentración sérica de T4L en los pacientes con Enfermedad de Cushing antes de la cirugía de Hipófisis?
- ¿Existe alteración de la concentración sérica del nivel de TSH en los pacientes con Enfermedad de Cushing después de la cirugía de Hipófisis?
- ¿Existe alteración de la concentración sérica de T4L después de la Cirugía de Hipófisis en los pacientes con Enfermedad Cushing?

VI. HIPOTESIS:

General:

Cierto número de pacientes con enfermedad de Cushing tienen alteraciones en la función tiroidea evidentes antes y después del tratamiento con cirugía de hipófisis.

Específicas:

- En la mayoría de los pacientes con Enfermedad de Cushing existe una disminución en las concentraciones de TSH.
- En la gran mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing activa no hay alteración de los niveles de T4L.
- Cierta número de pacientes con Enfermedad de Cushing presentan elevación de TSH después de la cirugía de hipófisis.
- Algunos pacientes con Enfermedad de Cushing presentan disminución de T4L después de la cirugía de hipófisis.

VII. Objetivos :

General:

Describir las características de la función tiroidea en pacientes con enfermedad de Cushing antes y después del tratamiento con cirugía de hipófisis.

Específicos

- a. Describir las alteraciones de TSH y T4 libre en pacientes con Enfermedad de Cushing al momento del diagnóstico.
- b. Describir las alteraciones de TSH y T4 libre en los pacientes con Enfermedad de Cushing después de haber sido sometidos a cirugía de hipófisis evaluando la evolución de estas hormonas durante el seguimiento.

VIII. Metodología de la Investigación

A. Diseño del estudio: Es un estudio descriptivo, observacional, longitudinal, retro-proyectivo.

B. Población de estudio:

Se incluirán pacientes con enfermedad de Cushing diagnosticados desde 1990 y hasta la fecha los cuales hayan sido sometidos a cirugía de hipófisis y que cuenten con seguimiento en la Clínica de Cushing del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. El diagnóstico de hipercortisolismo se confirmará por la presencia de cortisol libre urinario elevado en al menos 2 determinaciones y en la ausencia de supresión de cortisol sérico con dosis bajas de dexametasona (1 mg). Por otro lado el diagnóstico de enfermedad de Cushing se sospechará por la presencia de un nivel normal o elevado de ACTH y supresión de más del 68% del cortisol sérico en la prueba con dosis única de 8 mg de dexametasona, además de evidencia de tumor hipofisiario en la imagen de Resonancia Magnética. En los casos discordantes, el diagnóstico se confirmará por la medición de ACTH durante Muestreo de Senos Petrosos Inferiores.

C. Variables.

Dependientes:

1. Estado de la Enfermedad de Cushing después de cirugía de hipófisis:
 - a. Tipo de variable: Cualitativa
 - b. Escala de medición: Nominal Dicotómica
 - c. Unidad de medición: Actividad / Remisión
 - d. Definición operacional:
 - Remisión: Ausencia de hipercortisolismo identificado por un nivel de cortisol sérico $<5 \mu\text{g/dL}$ (Hipocortisolismo) durante la evaluación temprana (0-7 días después de cirugía) o tardía (1-3 meses después de cirugía), o la normalización del cortisol libre urinario y/o la supresión del cortisol sérico a menos de $1.8\mu\text{g/dl}$ durante la prueba de dosis baja de dexametasona .
 - Actividad: Persistente elevación del cortisol libre urinario a más de $130\mu\text{g/día}$ y falla en la prueba de supresión con la administración de 1mg de dexametasona.
 - e. 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.

Independientes:

1. TSH
 - a) Tipo de variable: Cualitativa
 - b) Escala de medición: Nominal con tres categorías
 - c) Unidad de medición: TSH suprimida , TSH normal y TSH elevada
 - d) Definición operacional: La medición de TSH se realizará por medio de un inmunoensayo quimioluminiscente (Elecsys o Cobas e) con un límite inferior de detección $0.005 \mu\text{UI/mL}$ y sensibilidad funcional de $0.014 \mu\text{UI/mL}$. Con los resultados obtenidos los resultados se categorizarán de la siguiente manera: TSH suprimida (menos de 0.4 mUI/L), TSH normal ($0.4 - 4 \text{ mUI/L}$) y TSH elevada (más de 4.0 mUI/L).

- e) Definición conceptual: La TSH es una glucoproteína secretada en la región anterior de la hipófisis que regula la secreción de hormona tiroidea. Sus valores normales van de 0.4 a 4.0 mIU/L (miliunidades internacionales por litro). Se considerará que el paciente tiene supresión de TSH cuando ésta se encuentra en niveles por debajo del rango mínimo y que tendrá niveles elevados cuando estén por arriba del rango superior de lo normal.

2. T4 Libre

- a) Tipo de variable: Cualitativa
- b) Escala de medición: Nominal con 3 categorías.
- c) Unidad de medición: T4 libre normal, baja o elevada.
- d) Definición operacional: El nivel de T4 libre se medirá al diagnóstico y en la evaluación postquirúrgica por medio de un ensayo de electroquimioluminiscencia (Elecsys o Cobas e) utilizando un anticuerpo específico con límites de detección de 0.023 a 7.77 ng/dL, clasificándose en las siguientes categorías: T4 libre normal: 0.93 – 1.7ng/dL, T4 libre alta: mayor a 1.71ng/dL y T4 libre baja: menor a 0.92ng/dL.
- e) Definición conceptual: La T4 libre es una hormona producida por las células foliculares de la glándula tiroides. Su función abarca todo el control del metabolismo, se mide en conjunto con la TSH frente a la sospecha de una disfunción tiroidea. Los valores por arriba del límite normal nos determinan un estado de hiperfunción en contraste, los valores por debajo del límite bajo determinan una hipofunción de la glándula.

D. Criterios de selección

1. Criterios de inclusión:

Pacientes con enfermedad de Cushing seguidos hasta el momento actual en la Clínica de Cushing del servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, los cuales hayan sido diagnosticados desde 1990 y que hayan sido sometidos a cirugía de hipófisis los cuales que tengan determinaciones de TSH y T4 libre realizadas al momento del diagnóstico y durante el seguimiento después de cirugía.

2. Criterios de no inclusión:

Pacientes que no cuenten con determinaciones de TSH y T4 libre desde el diagnóstico de la Enfermedad de Cushing y que no continúen en seguimiento por parte del CMN Siglo XXI.

3. Criterios de exclusión:

Pacientes que no continúen seguimiento en el hospital o a los que se les haya descartado Enfermedad de Cushing y que tengan hipercortisolismo por otras causas, así mismo se excluirá a aquellos pacientes que al momento del diagnóstico ya tuvieran diagnosticado hipotiroidismo primario por cualquier causa.

E. Análisis estadístico:

Las características clínicas y demográficas de los pacientes se presentaran de forma apropiada en cuadros y tablas. Los resultados serán descritos con las medidas de tendencia central y de dispersión adecuadas, dependiendo de las características de la variable. Para buscar diferencias en las proporciones de pacientes con alteraciones de las variables tiroideas estudiadas antes y después de la cirugía, se realizará una prueba de McNemar para establecer su significancia estadística. Se realizarán pruebas de Wilcoxon para buscar diferencia entre las variables cuantitativas en los diferentes tiempos de evaluación.

F. Procedimientos.

Para el análisis retrospectivo, se revisarán los expedientes incluyendo a todos aquellos que cumplan con los criterios de selección. Para el análisis se incluirán todas las determinaciones de perfil tiroideo con que cuenten los pacientes al momento del diagnóstico y después de la cirugía de hipófisis. Para cada caso se llenará la hoja de recolección de datos (Anexo 1). Una vez llenada la hoja se vaciará la información en la base de datos para su análisis. Para el análisis prospectivo se hará la medición de T4L y TSH al momento del diagnóstico y en forma postoperatoria. En aquellos casos en los que alguna de estas hormonas se encuentre alterada se continuará su medición hasta cada cuatro meses o hasta el momento en que se decida dar tratamiento tiroideo. En

cada caso se determinará el estado de actividad o inactividad de la enfermedad de Cushing después de cirugía para lo cual se realizará la medición de cortisol sérico, cortisol libre urinario y Prueba de supresión con dosis baja de dexametasona.

G. Recursos:

a. Humanos.

1. Residente de Endocrinología.
2. Médico adscrito al servicio de Endocrinología.
3. Médico adscrito al servicio de Endocrinología.
4. Personal de archivo clínico.
5. Personal de laboratorio.

b. Materiales

1. Computadora con paquetería Office y base de datos SPSS.
2. Hojas blancas.
3. Fotocopias.
4. Impresora.
5. Lápices, plumas.
6. Reactivos de laboratorio.

c. Económicos.

1. No se requieren.

IX. Consideraciones éticas.

Por ser un estudio observacional retrolectivo donde no se aplicará ninguna maniobra de intervención, no requiere carta de consentimiento informado. El protocolo será presentado para su validación al Comité de Investigación correspondiente. Todo el proyecto siguió las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki.

X. Resultados

Se revisaron 72 expedientes de pacientes con Enfermedad de Cushing del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS que fueron operadas de hipófisis entre los años de 1990 a 2011. En total se incluyeron 61 pacientes que tuvieron los datos requeridos, y se excluyeron 11 pacientes por no contar con la información necesaria para el estudio. El 94.44% de los pacientes (N=57) pertenecieron al género femenino y el 6.5% (N=4) del masculino, con una edad de 40.41 años \pm 10.79.

Para el análisis se tomaron en cuenta los niveles de T4L y TSH medidos en 3 momentos diferentes: evaluación A: al diagnóstico (N=43 pacientes), evaluación B: después del tratamiento primario con cirugía de hipófisis (N=50 pacientes) y evaluación C: durante la última evaluación en consulta (en los 61 pacientes) (Tabla 1). Treinta y seis de los 61 pacientes tuvieron la medición de T4L y TSH realizada en estos 3 momentos (tabla 2). A partir de las diferentes combinaciones de resultados. Se establecieron categorías de función tiroidea: TSH baja (<0.4mUI/L) con T4L Normal; TSH Normal (0.4 a 4mUI/L) con T4L Normal= eutiroides; TSH normal o baja con T4L baja= Hipotiroidismo central y TSH alta (>4mUI/L) con T4L normal o baja= Hipotiroidismo primario

La concentración media de TSH al diagnóstico fue de 1.35 mUI/L con una mínima de 0.06mUI/L y máxima de 5.72mUI/L, en la evaluación B se encontró que la media de TSH se incrementó a un nivel significativamente mayor de 2.62 mUI/L ($p=0.001$) con un rango mínimo de 0.01mUI/L y un máximo de 7.8mUI/L y en la evaluación C se encontró una media de TSH de 3.59 mUI/L (rangos de 0.001 a 14.35) significativamente mayor comparada con la evaluación A ($p<0.001$), pero sin diferencia de la evaluación B ($p=0.14$) Se corroboró una elevación progresiva de la media de TSH posterior al tratamiento de la Enfermedad de Cushing y en comparación a la última evaluación.

La concentración media de T4L fue de 1.09 ng/mL (0.51 - 1.81) en la evaluación A, en la evaluación B encontramos una media del nivel sérico de T4L de 1.27 (0.56 - 1.75), por último en la evaluación C se encontró una media de T4L de 1.17 (0.78 - 1.74). No hubo diferencia entre las 3 evaluaciones en cuanto al nivel de T4L.

Veinte pacientes fueron tratados de manera multimodal (reintervención quirúrgica de hipófisis, suprarrenalectomía y/o radioterapia) antes de la última evaluación de la función tiroidea. De los 50 pacientes incluidos en la evaluación B, 7 se encontraban activos. De los 61 pacientes incluidos en la evaluación C, 7 se encontraban activos (Tabla 1 y 2).

En la evaluación A se encontró que 3 pacientes (6.97%) tuvieron TSH baja (menor de $<0.4\text{mUI/L}$) con T4L normal; 27 pacientes (62.79%) tuvieron TSH normal (entre $0.4\text{-}4\text{mUI/L}$), de acuerdo al nivel de ésta se observó una mayor proporción de pacientes (34.8%) con TSH de $0.4\text{-}0.9\text{mUI/L}$; 11 pacientes (25.58%) se encontraron con niveles de TSH baja o normal y T4L baja (Hipotiroidismo central) y 2 pacientes (4.65%) tuvieron TSH alta y T4L normal o baja (Hipotiroidismo primario) (Tabla 1, Gráfica 1).

Después de la cirugía de hipófisis y durante la primera evaluación de la función tiroidea (evaluación B) encontramos una disminución en el número de pacientes con TSH y T4L normal siendo ahora del 46%, observando en esta ocasión una mayor proporción de pacientes (32%) con TSH de $1\text{-}2.5\text{mUI/L}$. El número de pacientes con TSH $>4\text{mUI/L}$ y T4L baja-normal fue también mayor que al diagnóstico (20% vs 4.6% respectivamente). Quince (30%) pacientes tuvieron Hipotiroidismo Central (Tabla 1, Gráfica 1).

En la última evaluación de la función tiroidea (evaluación C) observamos que en comparación con el número de pacientes de las evaluaciones A y B aquellos con TSH y T4L normal fue menor, siendo ahora del 36.06% (22 pacientes) y predominando nuevamente los pacientes con TSH $>0.9\text{mUI/L}$. En este momento de la evaluación hubo un mayor número de pacientes (40.98%) con hipotiroidismo central en comparación con las evaluaciones anteriores, así como un mayor número (22.95%) con TSH $>4\text{mUI/L}$ con T4L baja – normal (Tabla 1, grafica 1).

En cuanto a los 36 pacientes que contaron con el análisis de la función tiroidea en las evaluaciones A, B y C pudimos observar que después del tratamiento de la Enfermedad de Cushing hubo una disminución paulatina en la proporción de aquellos con TSH y T4L normal: de 66.66% en la evaluación A, a 44.44% en la Evaluación B y en Evaluación C. Dentro de este grupo de pacientes con función tiroidea normal, el nivel de TSH fue más bajo ($0.4\text{-}0.9\text{mUI/L}$) al momento del diagnóstico en una mayor proporción de pacientes en comparación con el de la última evaluación (38.88% vs 5.55%). Por otro lado observamos un aumento en la proporción de pacientes con TSH mayor ($2.5\text{ a }4.5\text{mUI/L}$) en esta última evaluación en comparación con la evaluación al diagnóstico (19.4% vs 2.7%). Por otro

lado observamos también un mayor número de pacientes con TSH $>4\text{mUI/L}$, T4L baja – normal después del tratamiento en comparación con lo reportado durante el diagnóstico (5.5% evaluación A vs 25% evaluación B vs 27.77% evaluación C). Siete pacientes tuvieron Hipotiroidismo central al momento del diagnóstico, 9 en la evaluación B y 10 en la evaluación C. Ningún paciente se encontró con TSH $<0.4\text{mUI/L}$ y T4L normal en la última evaluación (Evaluación C). (tabla 2, Gráfico 2 y 3).

Encontramos que en los pacientes con Pruebas de Función tiroidea normal, hubo una elevación de la TSH en las 2 evaluaciones después del tratamiento de la enfermedad de Cushing (manteniendo siempre el nivel de TSH dentro del rango de la normalidad), con un promedio de 1.35mUI/L en la evaluación A, de 2.6mUI/L en la evaluación B y DE 3.5mUI/L en la evaluación C (tabla 3 y grafica 4).

Asimismo se encontró esta misma evolución de la TSH en los pacientes con Hipotiroidismo Primario, con un incremento en el número de pacientes con este diagnóstico posterior al tratamiento (en las evoluciones B y C) siendo de 2 pacientes en la evaluación A, a 9 y 10 pacientes en las evaluaciones B y C respectivamente. Cabe mencionar que en este grupo no se encontró ningún paciente con actividad bioquímica de hipercortisolismo (tabla 4, gráficos 5).

Los pacientes con hipotiroidismo central no mostraron ningún cambio significativo y solo se encontró que hubo un incremento del número de pacientes posterior al tratamiento (de 7 a 10 en las evaluaciones A y C). Algunos pacientes de este grupo también mostraron una elevación en el nivel de TSH posterior al tratamiento y en la última evaluación a pesar de estar en tratamiento con levotiroxina (tabla 5).

Tabla 1 Evaluación de la Función tiroidea de los 61 pacientes con Enfermedad de Cushing antes y después del tratamiento.

Función tiroidea	Diagnóstico (N=43)	Primera evaluación (N=50)	Ultima evaluación (N=61)
TSH <0.4 , T4L normal	3 (6.97%)	2(4%)	0
TSH normal(0.4- 4), T4L normal	27 (62.79%)	23 (46%) 5 activos al Dx	22 (36.06%) 4 activos
TSH 0.4 - 0.9 mUI/L	15(34.88%)	3 (6%) 1 activa	2 (3.27%) 1 activa
TSH 1 a 2.5 mUI/L	11 (25.58%)	16 (32%) 4 activas	13 (21.31%) 3 activas
TSH 2.6 a4 mUI/L	1(2.32%)	4(8%)	7 (11.47%)
TSH >4 , T4L baja-normal	2 (4.65%)	10(20%)	14 (22.95%)
TSH baja-normal, T4L baja	11 (25.58%)	15(30%) 2 activas	25 (40.98%) 3 activas

Tabla 2: Evaluación de la Función tiroidea de los 36 pacientes con Enfermedad de Cushing antes y después del tratamiento con cirugía de hipófisis y que cuentan con las evaluaciones A, B y C.

Función tiroidea	Diagnóstico (N=36)	Primera evaluación (N=36)	Ultima evaluación (N=36)
TSH <0.4 , T4L normal	3(8.3%)	2(5.55%)	
TSH normal(0.4- 4), T4L normal	24 (66.66%)	16 (44.44%) 2 activas	16 (44.44%) 3 activas
TSH 0.4-1 mUI/L	14(38.88%)	2(5.55%) 1 activa	2 (5.55%) 1 activa
TSH 1.1-2.5 mUI/L	9(25%)	10(27.77%) 1 activa	7 (19.44%) 2 activas
TSH 2.5-4.5 mUI/L	1(2.77%)	4(11.11%)	7 (19.44)
TSH >4 , T4L baja-normal	2 (5.55%)	9 (25%)	10 (27.77%)
TSH baja-normal, T4L baja	7 (19.44%)	9 (25%) 3 activas	10 (25%) 2 activas

Tabla 3:. Descripción de la función tiroidea antes y después del tratamiento de la enfermedad de Cushing en pacientes que mantuvieron niveles normales de TSH y T4L.

Paciente	T4L/ TSH al diagnóstico de la Enfermedad de Cushing		T4L/TSH EN LA 1ª evaluación después del tratamiento de la Enfermedad de Cushing		T4L/TSH en la última evaluación después del tratamiento de la Enfermedad de Cushing	
	TSH mUI/L	T4L ng/dL	TSH mUI/L	T4L ng/dL	TSH mUI/L	T4L ng/dL
P1	1.7	1.3	2.75	1.6	2.95	1.02
P2	1.34	0.96	3.77	1.54	3.17	1.32
P3	0.33	0.90	0.96	1	2.41	1.33
P4	0.8	1	2	1.4	2.32	1.12
P5	1.2	1.1	2.38	1.38	3.76	1.13
P6	1.39	1.03	4.14	1.32	3.14	1.05
P7	0.53	1.14	2.88	1.47	2.92	1.29
P8	0.81	1.1	1.49	1.58	1.38	0.98
P9	1.37	1.24	1.24	1.28	2.43	1.08
P10	0.3	1	2.3	1.4	2.65	1.33
P11	0.78	1.07	1.61	1.19	1.65	1.11
P12	0.609	1.10	1.59	1	0.91	1.06
P13	0.866	1	3.96	1.21	1.44	1.12
P14	0.63	1.3	0.198	1	0.859	1.26
P15	1.85	1.03	2.45	1.32	1.7	1.07
P16	0.85	1.4	4.5	1.2	3.56	0.88

Tabla 4:. Descripción de la función tiroidea antes y después del tratamiento de la Enfermedad de Cushing en pacientes que desarrollaron hipotiroidismo primario.

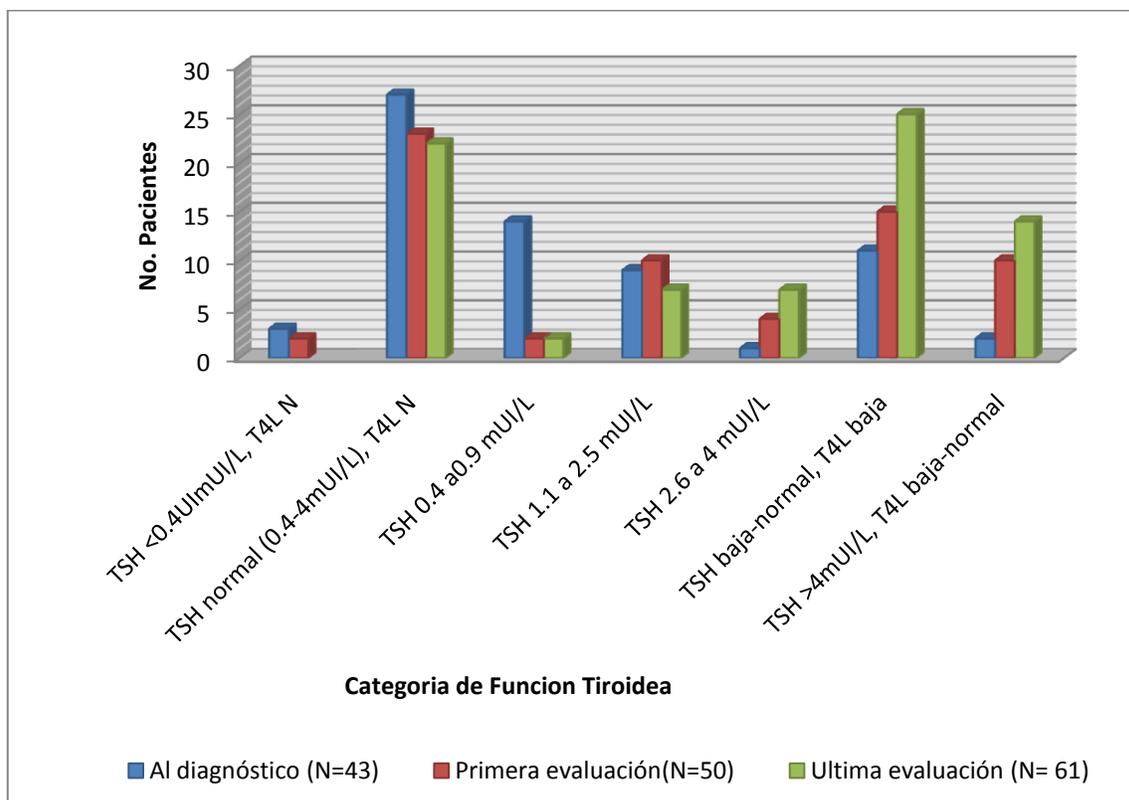
Paciente	Edad	T4L/ TSH al diagnóstico de la enfermedad de Cushing		T4L/TSH en la 1ª evaluación después del tratamiento de la Enfermedad de Cushing			T4L/TSH en la última evaluación después del tratamiento de la Enfermedad de Cushing		
		TSH mUI/L	T4L ng/dL	TSH mUI/L	T4L ng/dL	tiempo de evolución	TSH mUI/L	T4L ng/dL	tiempo de evolución
P 1	56	3.5	1.5	5.65	1.14	8 años	7.47	1.21	11 años
P 2	71	0.9	0.8	7.8	1	5 años	3.45	1.46	11años*
P 3	31	5.72	1.2	5.9	1.5	4 meses	8.4	1.24	3 años
P 4	37	1.82	0.74	6.02	1.17	5 años	2.35	1	6 años*
P 5	37	0.765	1.4	0.017	1.22	1 mes	5.66	1.48	3 años
P 6	34	1.22	0.958	2.17	1.3	1mes	8.86	1.02	1 año 2 meses
P 7	50	0.9	1.3	6.77	1.51	2 meses	6.09	0.97	7 meses
P 8	36	0.562	0.97	2.32	1.31	1 mes	14.35	0.775	3 años
P 9	28	2.42	0.65	6.93	1.21	1 mes	14.83	0.822	1 año
P 10	37	1.91	1.71	6.82	1.11	1mes	4.02	1.32	HP (1año)

*TSH tomada durante tratamiento sustitutivo con levotiroxina.

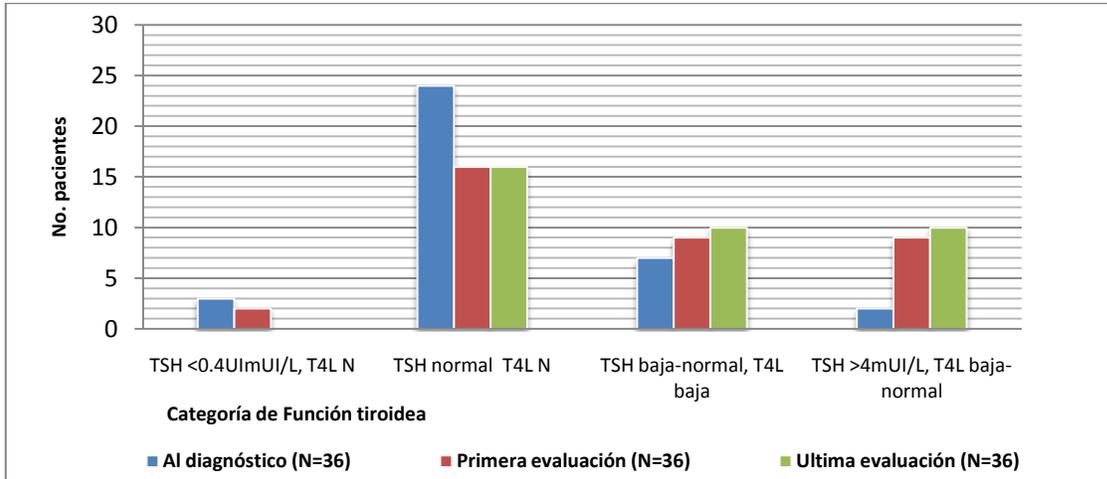
Tabla 5: Descripción de la función tiroidea antes y después del tratamiento de la Enfermedad de Cushing en pacientes que desarrollaron hipotiroidismo central.

Paciente	Edad	T4L/ TSH al diagnóstico de la Enfermedad de Cushing		Edo Dx	T4L/TSH en la 1ª Evaluación después del tratamiento de la Enfermedad de Cushing		T4L/TSH en la última Evaluación después del tratamiento de la Enfermedad de Cushing	
		TSH mUI/L	T4L ng/dL		TSH mUI/L	T4L ng/dL	TSH mUI/L	T4L ng/dL
P 1	57	0.77	0.51	HC	0.18	1.14	0.13	1.08
P 2	31	0.03	1.5	HC	0.46	1.02	0.008	1.48
P 3	20	5.15		HP	0.01	1.23	2.66	1.33
P 4	33	2.5	0.54	HC	0.58	1.31	0.58	1.47
P 5	48	0.9	0.9	N	0.1	1.1	2.73	1.01
P 6	44	0.21	0.928	HC	2.18	1.34	2.95	1.09
P 7	34	3.37	0.66	HC	0.23	1.14	3.04	1.1
P 8	38	0.06	1.6	HC	0.2	1.75	2.62	1.52
P 9	40	0.62	1.24	N	0.88	0.86	0.059	1.74
P 10	35	0.03	1.81	<0.4	0.94	1.24	1.71	0.98

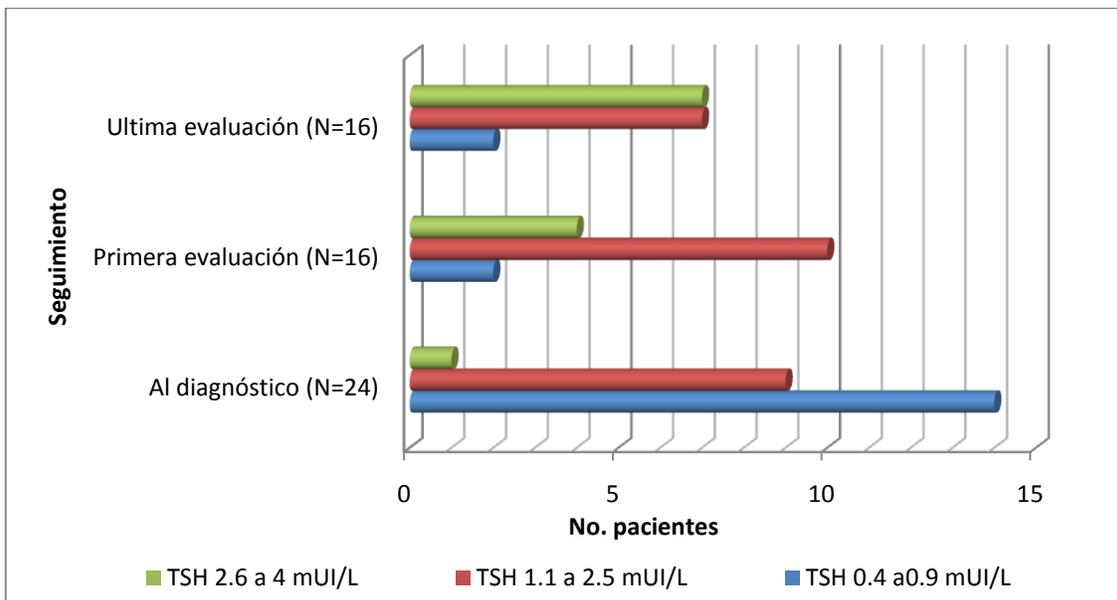
Gráfica 1: Función tiroidea (TSH/T4L) en 61 pacientes con Enfermedad de Cushing antes y después del tratamiento.



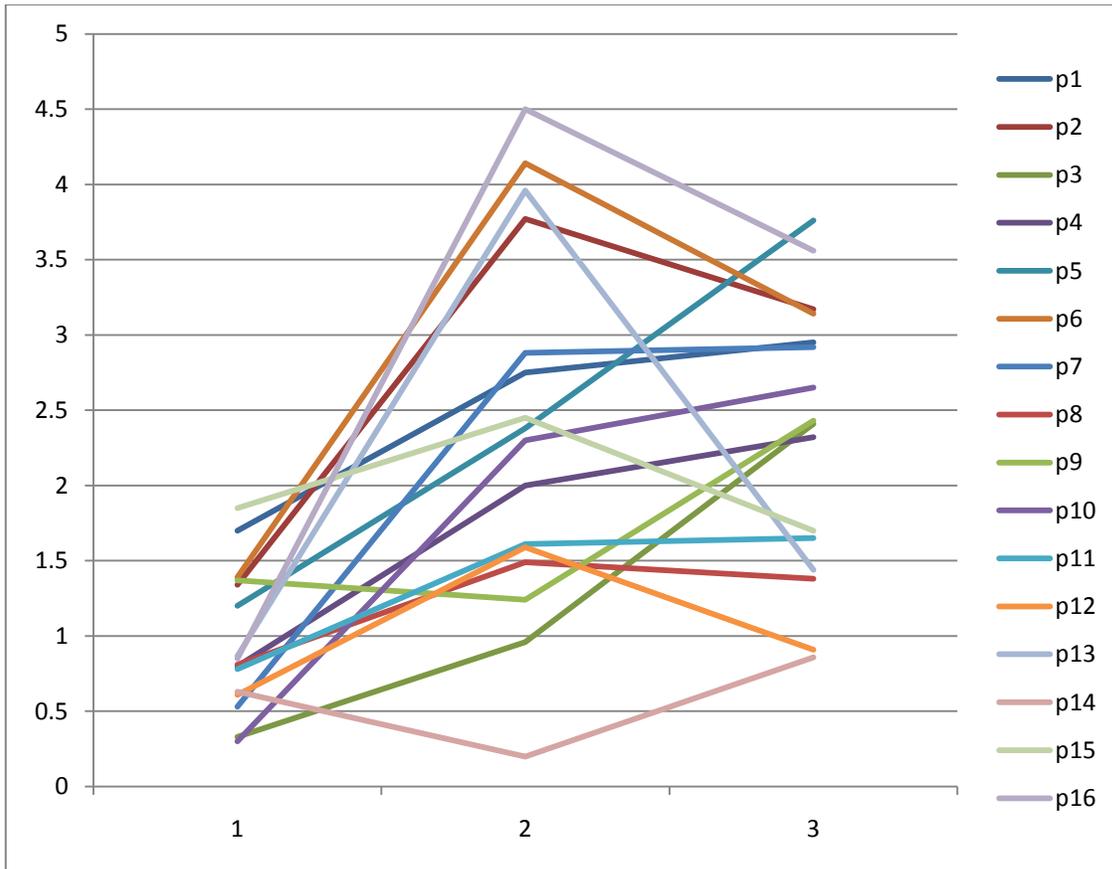
Gráfica 2: Evaluación de la función tiroidea en 36 pacientes con enfermedad de Cushing antes y después del tratamiento con cirugía de hipófisis y que cuentan con las evaluaciones A, B y C.



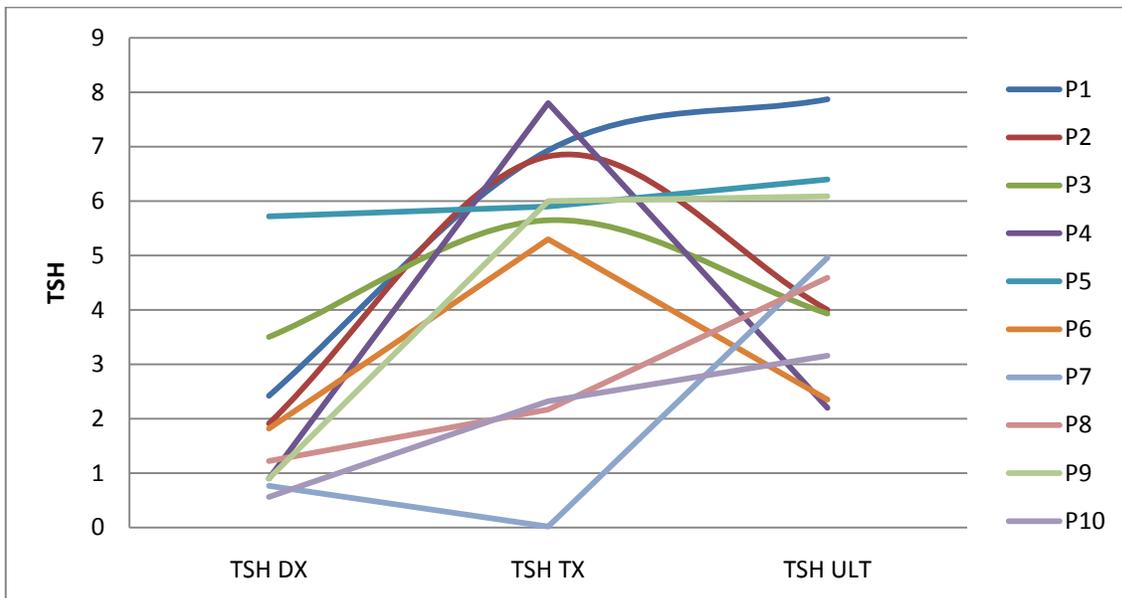
Gráfica 3: Niveles de TSH antes y después del tratamiento de la Enfermedad de Cushing en pacientes que mantuvieron TSH normal y que cuentan con las evaluaciones A, B y C.



Gráfica 4: Niveles de TSH antes y después del tratamiento de la Enfermedad de Cushing en pacientes que mantuvieron TSH normal que cuentan con las 3 evaluaciones.



Gráfica 5: Niveles de TSH antes y después del tratamiento de la Enfermedad de Cushing en pacientes que desarrollaron Hipotiroidismo primario que cuentan con las evaluaciones A, B y C.



XI. Discusión

Como ya se ha mencionado en ciertos estudios, las concentraciones elevadas de cortisol han demostrado un efecto supresor sobre la secreción, sobre todo nocturna de TSH, esto se presenta incluso con las elevaciones fisiológicas de cortisol causadas por ayuno, depresión, estrés o en escenarios de investigación como la infusión de hidrocortisona a dosis bajas. Nosotros encontramos que este fenómeno se presenta también en los pacientes con Enfermedad de Cushing al diagnóstico cuando los niveles de cortisol son elevados.

Asimismo se encontró una elevación de los niveles de TSH posterior al tratamiento, esto incluso en los pacientes con niveles normales de TSH, esto solo había sido descrito en el estudio realizado por Ferdinand Roelfsema en el que se estudiaron pulsos de secreción de TSH en 16 pacientes con Enfermedad de Cushing activa y 11 con enfermedad de Cushing inactiva después de cirugía en el que se encontró disminución de las concentraciones de TSH en pacientes con hipercortisolismo e incremento de las concentraciones de esta hormona en los pacientes en remisión debido a variaciones en la amplitud de la secreción pulsátil de TSH. Sin embargo este estudio no describió este fenómeno en los mismos pacientes si no en 2 grupos diferentes(2). En nuestro estudio se encontró esta elevación de TSH en los 36 pacientes que contaron con evaluaciones antes y después del tratamiento y probablemente asociado a la disminución de cortisol sérico.

Así mismo se encontró un aumento del número de pacientes con hipotiroidismo primario posterior al tratamiento y a la disminución de cortisol sérico sin poder determinar que este se asocie a causas autoinmunes debido a que no se contó con la medición de Anticuerpos antiperoxidasa para correlacionarlos. Además encontramos que los pacientes que presentaron Hipotiroidismo primario tienen las características de la población en general (sin enfermedad de Cushing) que presentan esta patología, es decir, sexo femenino, edad entre 30 y 50 años, y aunque el diagnóstico guardo cierta relación temporal con el evento quirúrgico, consideramos que es poco probable que exista una asociación entre ambas circunstancias. Sin embargo, no podemos excluir que la remisión, o mejoría, del hipercortisolismo desencadene o constituya un factor permisivo para el desarrollo de entidades autoinmunes y de mayor incidencia de enfermedades tiroideas, como previamente se ha descrito en algunos estudios (7, 8).

También se corroboró que no hay una alteración aislada del nivel de T4L, inclusive como ya se ha mencionado, los niveles de T4L se mantienen en rangos normales a pesar de existir alteraciones de los niveles de TSH descritos antes y después de la cirugía, esto se pudo observar mejor en el grupo de los 36 pacientes con las 3 evaluaciones y se corrobora más aún en los pacientes de este grupo que mantuvieron rangos normales de TSH.

Nuestro estudio cuenta con algunas circunstancias que deben ser consideradas cuando los resultados sean analizados. El hecho de que la información haya sido obtenida de forma retrospectiva y que no todos los pacientes contaran con una medición de hormonas tiroideas en todos los tiempos de evaluación constituyen una limitación importante en los alcances de nuestra investigación.

Los resultados de este estudio sugieren que es necesario realizar más estudios sobre las variaciones que se presentan en el nivel de TSH después del tratamiento de la enfermedad de Cushing con cirugía de hipófisis (sobre todo cuando se trata de un nivel elevado de esta hormona), de tal manera que sea posible determinar si se requiere el inicio de tratamiento sustitutivo con levotiroxina en los pacientes que presentan niveles de esta hormona semejantes a los del hipotiroidismo subclínico o bien en aquellos con niveles de TSH menores de 10mUI/L pero con presencia de niveles positivos de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina en sangre. Por otro lado se requiere también de estudios que ayuden a determinar si se presenta un real incremento de enfermedad tiroidea autoinmune al disminuir el nivel de cortisol en sangre después del tratamiento en los pacientes tratados de Enfermedad de Cushing.

XII. Conclusiones

Es importante evaluar la función tiroidea desde el momento del diagnóstico de la enfermedad de Cushing, sin embargo la interpretación del nivel de T4L y de TSH debe hacerse considerando que la presencia de hipercortisolismo per se puede condicionar un nivel bajo o suprimido de TSH. Asimismo, se debe evaluar la función tiroidea después del manejo quirúrgico de esta enfermedad, tomando en cuenta que en los primeros meses posteriores al tratamiento se puede presentar una elevación del nivel de TSH al disminuir los niveles de cortisol sérico, sin que exista correlación con el nivel de T4L. Es por esto que se sugiere llevar a cabo seguimiento seriado con pruebas de función tiroidea en aquellos pacientes con Enfermedad de Cushing que han sido sometidos a cirugía de hipófisis, y en los cuales se hubiere identificado alguna alteración con la finalidad de determinar si ésta persiste y si se correlaciona con alguna alteración clínica.

XIII. Bibliografía

1. Agrawal C. Cushing's Syndrome: An Overview. *J. Nep Med Assoc.* 2006; 45:375-380
2. Roelfsema F, Pereira A, Biermasz N, Frolich M, Keenan D, Veldhuis J, et al. Diminished and irregular TSH secretion with delayed acrophase in patients with Cushing's syndrome. *Eur. Journal of Endocrinology.* 2009;161:695-703
3. John CD, Christian HC, Morris JF, Flower RJ, Solito E, Buckingham JC, Kinase-dependent regulation of the secretion of thyrotropin and luteinizing hormone by glucocorticoids and annexin 1 peptides. *Journal of Neuroendocrinology.* 2003; 15: 946-957
4. Taylor A.D, Philip J.G, John C.D, Cover P.O, Morris J.F, Annexin 1 (Lipocortin 1) Mediates the Glucocorticoid Inhibition of Cyclic Adenosine 3',5'-Monophosphate-Stimulated Prolactin Secretion. *Endocrinology.* 2000; 143(6): 2209-2219
5. Bartalena L, Martino E, Petrini L, Velluzzi F, Loviselli A. the Nocturnal Serum Thyrotropin Surge is Abolished in Patients with Adrenocorticotropin (ACTH)-Dependent ACTH-independent Cushing's Syndrome. *JCEM* 1991; 72(6): 1195-1199
6. Samuels M. and McDaniel P. Thyrotropin Levels during Hydrocortisone Infusions That Mimic Fasting-Induced Cortisol Elevations: A Clinical Research Center Study. *JCEM.* 1997;82(11): 3700-3704
7. Niepomnyszczce H., Pitoia F, Katz S, Chervin R and Bruno O. Primary thyroid disorders in endogenous Cushing's Syndrome. *Eur. Journal of Endocrinology.* 2002; 147: 305-311
8. Colao A., Pivonello R., Faggiano A, Fillippella M, Ferone D, Di Somma C, et al. Increased prevalence of thyroid autoimmunity in patients successfully treated for Cushing's disease. *Clinical Endocrinology.* 2000; 53: 13-19
9. Candrina R. and Stefano O. exacerbation of Celiac disease after Cure of Cushing's Disease. *Am. Journal of Medicine.* 1993; 95: 341