



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

**"PREVALENCIA Y TIEMPO DE APARICIÓN DE ENFERMEDADES
AUTOINMUNES EN PACIENTES CON REMISIÓN DEL
HIPERCORTISOLISMO ENDOGENO POSTERIOR A
TRATAMIENTO QUIRURGICO O FARMACOLOGICO EXITOSO EN
EL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA"**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

E N D O C R I N O L O G I A

P R E S E N T A

DRA. ELISA FLORES GOMEZ

ASESORES

Dr. Andrés Muñoz Solís



Ciudad de México, 2020



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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

Dr. Andrés Muñoz Solís
Titular del Curso Universitario en Endocrinología

Dr. Andrés Muñoz Solís
Asesor de tesis

Dra. Elisa Flores Gómez
Médico Residente de la Especialidad en Endocrinología

No. Protocolo:
R-2020-3501-059

ÍNDICE

RESUMEN -----	4
ABSTRACT -----	5
INTRODUCCIÓN -----	6
MATERIAL Y MÉTODOS -----	18
RESULTADOS -----	19
DISCUSIÓN -----	28
CONCLUSIONES -----	30
BIBLIOGRAFÍA -----	31
ANEXOS -----	35
ABREVIATURAS -----	40

RESUMEN

Título: Prevalencia y tiempo de aparición de enfermedades autoinmunes en pacientes con remisión del hipercortisolismo endógeno posterior a tratamiento quirúrgico o farmacológico exitoso en el Centro Médico Nacional “La Raza”.

Objetivo: Conocer la prevalencia y el tiempo de aparición de enfermedades autoinmunes (EAI) en pacientes con remisión de hipercortisolismo endógeno (HE) posterior a tratamiento quirúrgico o farmacológica exitoso.

Material y métodos: Estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo. Se incluyeron 126 pacientes con HE, se clasificaron en dos grupos, con remisión y sin remisión del HE. Se utilizaron medidas de tendencia central, χ^2 para la frecuencia y porcentaje de EAI durante el tiempo de seguimiento, análisis bivariado para medir la asociación entre la remisión del HE y la presencia de EAI y para el tiempo de aparición de EAI curva de Kaplan-Meier.

Resultados: fueron 28 pacientes con remisión de HE y 98 pacientes sin remisión, 115 mujeres (91%), media de edad de 51 años, prevalencia de EAI fue de 17.8% en el grupo con remisión y de 8.2% en el grupo sin remisión, el tiempo de aparición de EAI en el grupo sin y con remisión fue de 82 y 36 semanas, respectivamente, sin diferencia estadísticamente significativa.

Conclusión: La remisión del HE no aumenta la probabilidad de presentar EAI comparado con los pacientes sin remisión. El tiempo de presentación de la EAI si mostro diferencia entre los pacientes con y sin remisión del HE, sin embargo, no fue estadísticamente significativo.

Palabras clave: Hipercortisolismo endógeno, enfermedad autoinmune, Hashimoto, lupus, artritis reumatoide.

ABSTRACT

Title: Prevalence and time of appearance of autoimmune diseases in patients with remission of endogenous hypercortisolism after successful surgical or pharmacological treatment at the National Medical Center "La Raza".

Objective: To know the prevalence and time of appearance of autoimmune diseases (AD) in patients with remission of endogenous hypercortisolism (EH) after successful surgical or pharmacological treatment.

Material and methods: Observational, cross-sectional, retrospective and descriptive study. We included 126 patients with EH, they were classified into two groups, with remission and without remission of the EH. We use measures of central tendency, Chi² for the frequency and percentage of AD during the follow-up time, bivariate analysis to measure the association between remission of the EH and the presence of AD. For the time of onset of AD we used Kaplan-Meier curve.

Results: there were 28 patients with remission of HE and 98 patients without remission, 115 women (91%), mean age of 51 years, prevalence of AD was 17.8% in the group with remission and 8.2% in the group without remission, the time of onset of AD in the group without and with remission was 82 and 36 weeks, respectively, with no statistically significant difference.

Conclusion: EH remission does not increase the probability of presenting AD compared to patients without remission. The time of presentation of the AD did show a difference between the patients with and without remission of the EH, however, it was not statistically significant.

Key words: Endogenous hypercortisolism, autoimmune disease, Hashimoto, lupus, rheumatoid arthritis.

INTRODUCCIÓN

HIPERCORTISOLISMO

El hipercortisolismo endógeno (HE) es la producción en exceso de glucocorticoides, que de acuerdo a su producción y cronicidad puede tener resultado clínico variable, las manifestaciones pueden ser desde subclínicas, variantes graves cíclicas o leves de inicio rápido¹.

1. Epidemiología y causas

Su incidencia es de 0.5-5 personas por millón al año; el tiempo entre el inicio de la enfermedad y el diagnóstico es de aproximadamente 5 a 8 años², con una relación mujer: hombre de 3:1 y con mayor prevalencia en personas con diabetes tipo 2 descontrolada, hipertensión u osteoporosis de inicio temprano³.

El HE se divide en dependiente de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) (80%) e independientes de ACTH (20%)⁴. Entre las formas dependientes de ACTH, el adenoma corticotrófico o enfermedad de Cushing (EC) es la causa más común (70-80%), seguido de tumores ectópicos que producen ACTH (5-10%)^{4,5}, algunos tumores neuroendocrinos como el carcinoma medular de tiroides o feocromocitoma en ocasiones producen hormona liberadora de corticotropina (CRH), lo que incrementa la producción de ACTH hipofisaria y por consiguiente exceso de cortisol⁴.

El 20% del HE son ACTH independientes, secundario a hiperplasias suprarrenales (esporádicas o familiares); ya sea macronodular (nódulo mayor de 1 cm) o micronodular (menos de 1 cm); adenoma suprarrenal, carcinoma suprarrenal o enfermedad adrenocortical nodular primaria pigmentada (EANPP) y su variante no pigmentada^{1,5}. Hasta el 45% de los carcinomas suprarrenales se manifiestan con datos clínicos de hipercortisolismo⁵.

2. Fisiopatología molecular

Existen múltiples alteraciones moleculares en las vías de señalización y proliferación celular asociadas al desarrollo de HE. Para la EC se han descrito mutaciones en la proteína aril-hidrocarburo (AIP) en la línea germinal de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1), en el gen CDKN1B (p27Kip1), en el inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina (CDK1) en MEN4, en el receptor de glucocorticoides (Brg1 y HDAC2), desactivación de P53, sobreexpresión de receptor huérfano testicular 4 (TR4), mutación en el gen transformante de la hipófisis (PTTG) y en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (REGF), este último asociado al gen peptidasa-ubiquitin-específica 8 (USP8) ⁵ expresado en tumores más agresivos y con mayor producción de proopiomelanocortina (POMC) y ACTH ⁵.

Las mutaciones en los adenomas suprarrenales o HSMBP se encuentran en el receptor acoplado a la proteína G, en el 5-17% se encuentra en el gen GNAS (que codifica Gsa), en el 16% en la vías de señalización de β -catenina (CTNNB1)⁷, en el 23% en PRKAR1A ⁸, en el 35-65% en el gen de la subunidad catalítica de la proteína quinasa A (PRKACA), induciendo una mayor actividad de ésta ⁸.

3. Diagnóstico

Ante el conjunto de manifestaciones clínicas sugestivas de hipercortisolismo como plétora facial, cara redondeada, disminución de la libido, piel delgada, estrías violáceas, irregularidad menstrual, intolerancia a la glucosa o diabetes, hirsutismo, equimosis, osteoporosis, hipertensión arterial, depresión, labilidad emocional e inmunosupresión ³ o datos clínicos aislados como: hipertensión en adultos jóvenes, niños con retraso en la velocidad de crecimiento y aumento de peso, enfermedad severa inexplicable (hipertensión resistente, osteoporosis, diabetes de difícil control) o en caso de incidentaloma suprarrenal ^{4,5} deben realizarse estudios de escrutinio para confirmar hipercortisolismo. Dentro de estos estudios recomendados están: 1) cortisol salival nocturno, 2) cortisol libre en orina de 24 horas (UFC) y la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona administrado

durante la noche anterior a las 23 horas y posterior medición del cortisol sérico a las 8 am. Como punto de corte se considera como prueba normal el límite superior del rango de referencia para UFC y para cortisol salival, y para la prueba de supresión con dexametasona un cortisol menor a 1.8 µg / dL ^{1,5}.

El diagnóstico de HE se establece en pacientes con alta probabilidad que tienen además, dos pruebas confirmatorias anormales de hipercortisolismo. Pacientes con hipercortisolismo cíclico, características clínicas mínimas, resultados mixtos a las pruebas o ligeramente anormales pueden necesitar pruebas repetidas, adicionales o medición de cortisol salival o UFC en días consecutivos ^{3,5,6}.

Una vez confirmado el HE con las pruebas previamente comentadas, el siguiente paso es determinar si es dependiente o independiente de ACTH; para ello, se solicita ACTH plasmática; un valor <10 pg / mL sugiere origen suprarrenal (independiente de ACTH); valor entre 10 - 20 pg / mL resulta indeterminado y un valor > 20 pg / mL sugiere origen hipofisario (dependiente de ACTH) ^{1,6}. Ante un resultado de ACTH indeterminado la prueba de estimulación con CRH (100 µg por vía intravenosa) podría orientar el origen; si disminuye ACTH, sugiere origen suprarrenal, si aumenta en > 50% ACTH y > 20% de cortisol sugiere origen hipofisario. Otra prueba es con el uso de desmopresina (10 µg por vía intravenosa), donde la ACTH y el cortisol aumentan de manera similar que en la prueba de CRH ⁴.

Una vez confirmado el HE y establecer un probable origen, se realizan estudios de imagen ³. La resonancia magnética nuclear (RMN) en T1 con gadolinio identifica tumores hipofisarios en el 50% de pacientes con EC ⁹, alrededor del 10% de las personas sanas pueden tener una lesión incidental de hasta 6 mm de diámetro ⁹. En caso de encontrar una lesión hipofisaria ≤ 6 mm no se puede establecer, de manera confiable, que el HE sea por EC.

En caso de estudios discordantes el muestreo bilateral del seno petroso inferior (MBSPI) es el *gold standar* determinar si el origen de ACTH es hipofisario o ectópica (S y E: 95%) ^{3,9}. Una prueba positiva da como resultado un gradiente de

ACTH central y periférico de más de 2 antes de la administración de CRH o desmopresina y más de tres después de la administración ⁹. Pacientes con ACTH ectópica cíclico y tumores productores de CRH pueden dar resultados falsos positivos ⁹.

En caso de sospechar origen suprarrenal o ectópico la tomografía computarizada (TC) o RMN de corte delgado abdomen y de tórax pueden confirmar el diagnóstico hasta en 70-90% de los casos ^{3,9}.

4. Tratamiento

El objetivo del tratamiento en el HE es normalizar los niveles cortisol así como remitir o controlar las comorbilidades asociadas ^{1,18}. El tratamiento óptimo consiste en la resección selectiva y completa del tumor causal, manteniendo la función hipofisaria, normalizando el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (eje H-H-S), evitar la recurrencia tumoral, y el control o remisión de las comorbilidades mediante el tratamiento directo de la causa (hipercortisolismo) y/o tratamiento de las comorbilidades (antihipertensivos, hipoglucemiantes, hipolipemiantes, etc) ¹.

La resección tumoral selectiva transesfenoidal (RSTE) es el tratamiento de primera línea de los pacientes con EC. Permite la remisión en 60-90% en microadenomas y 50-70% de macroadenomas ⁶. El éxito terapéutico dependerá de la experiencia del neurocirujano, tamaño tumoral, localización, resección completa e invasión dural ⁶. Dentro de las complicaciones más frecuentes están el hipopituitarismo, diabetes insípida central (DIC), síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIAH) y pérdida visual; más frecuentemente en los macroadenomas o en tumores extensos ⁵.

El uso de tratamiento farmacológico en estas indicaciones cuando hay complicaciones agudas como psicosis e infección; como tratamiento adyuvante al procedimiento quirúrgico; como tratamiento puente a la cirugía, cuando hay recurrencia del hipercortisolismo posterior a la cirugía, como tratamiento adyuvante a la radioterapia en espera de su efecto terapéutico; en tumores no resecables o con

metástasis y en tumor ectópico oculto ¹. Como opciones terapéuticas se encuentran los inhibidores de esteroidogénesis (ketoconazol, metirapone, mitotano, etomidato), antagonistas de los receptores de glucocorticoides (mifepristona), agonista del receptor D2 (cabergolina) o ligando de los receptores SST1, SST2, SST3 y SST5 (pasireotide). La selección de tratamiento depende de las características del paciente, eficacia de los medicamentos y efectos secundarios (ES) ^{3,4,5}. En algunos adenomas corticotróficos se coexpresan receptores D2 y SST5 y podría beneficiarse del uso combinado de pasireotide y cabergolina o ketoconazol, logrando remisión bioquímica hasta del 88%. Así también, la combinación de cabergolina y dosis bajas de ketoconazol o ácido retinoico, pueden normalizadas el cortisol en algunos pacientes ¹².

La radioterapia hipofisaria se considera terapia de primera línea en paciente no candidatos a procedimiento quirúrgicos y de segunda línea en pacientes con enfermedad persistente o recurrente después de RSTE, especialmente en tumores invasores o que fueron resecados de manera parcial. La radioterapia fraccionada convencional (RFC) es la más utilizada (dosis: 1.7 - 2 Gy/día, total: 45 Gy), produce remisión del 50-83%, principalmente los primeros 2 años; hasta el 60% de los pacientes pueden desarrollar panhipopituitarismo ^{1,3}.

En EC la adrenalectomía bilateral se puede utilizar en pacientes que requieren el eucortisolismo de manera rápida o cuando otras terapias han fallado, hasta el 8-25% de los pacientes con EC desarrollan crecimiento o recidiva tumoral (síndrome de Nelson) ^{1,3}.

La adrenalectomía unilateral laparoscópica es el tratamiento de elección para pacientes con HE secundario a adenoma suprarrenal, en casos sospechosos de cáncer se recomienda adrenalectomía abierta³.

Los tumores neuroendocrinos ectópicos secretores de ACTH deben ser resecados; cuando la resección quirúrgica completa no es posible se puede utilizar quimioterapia, inhibidores de la esteroidogénesis, mifepristona o adrenalectomía

bilateral. Los agonistas dopaminérgicos o los análogos de somatostatina pueden ser útiles solos o en combinación ³.

5. Remisión

Después de la RSTE exitosa, las concentraciones de ACTH y el cortisol bajan con la consiguiente necesidad de sustitución hormonal. Aún no existen criterios estrictos de remisión, sin embargo, en la mayoría de los estudios de asociación a remisión, la presencia de concentración de cortisol posoperatorio (dentro de los primeros 7 días) son inferiores a 138 nmol / L (<5 µg / dL) o UFC inferiores a 28–56 nmol / día (<10–20 µg / día) ^{3,5}.

Las tasas de remisión inmediata y a largo plazo disminuyen ante la presencia de un macroadenoma, en tumores con extensión dural e invasión sinusal o del seno cavernoso ³.

6. Recurrencia

Para evaluar recurrencia de la enfermedad se puede utilizar la combinación de la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona durante la noche seguida de prueba de desmopresina (10 µg intravenoso) en el cual, en caso de recurrencia, la ACTH y el cortisol se ven incrementados en más del 50% (S: 100%; E: 89%) ⁵. En pacientes con sospecha temprana de recaída, se prefiere el cortisol salival de medianoche ya que precede al aumento del cortisol urinario. Por su variabilidad se recomienda la recolección de cortisol saliva nocturna en tres o cuatro muestras en días consecutivos ³.

La segunda cirugía pituitaria es una buena opción cuando el tumor residual es visible o incrementa de tamaño pero no es invasivo. La tasa de éxito de la resección completa disminuye del 80 - 90 % a 50 - 73% en la segunda cirugía e incrementa el riesgo de hipopituitarismo ^{1,3}.

Se reporta mayor recurrencia (hasta del 34%), ante la presencia de mutación que induce sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 4 (FGFR4) ¹.

7. Morbi-mortalidad asociada a hipercortisolismo

El hipercortisolismo incrementa la mortalidad entre 2 a 4 veces comparada con la población general ^{6,19}. La causa más frecuente de muerte es cardiovascular ²². El hipercortisolismo induce un estado procoagulante a través de hiperglucemia, dislipidemia e incremento de estrés oxidativo que condicionan daño endotelial, lo que hace que incremente hasta 10 veces el riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica y cerebrovascular ¹⁹. La remisión del hipercortisolismo a largo plazo mejora pero no restablecer el riesgo de mortalidad por completo, debido a que las comorbilidades inducidas por hipercortisolismo (obesidad, hipertensión, diabetes y dislipidemia) pueden persistir hasta en el 40-60% de los pacientes a pesar de la remisión ¹⁹.

8. Hipercortisolismo y sistema inmune

El sistema endocrino y el sistema inmune están estrechamente relacionados en su regulación. El cortisol regula la respuesta de los linfocitos helper tipo 1 (Th1), principales agentes de la inmunidad celular, y de los linfocitos helper tipo 2 (Th2) encargados de regular la inmunidad humoral a través de los linfocitos B ^{13,19}.

En condición de hipercortisolismo se inhibe la función del sistema inmune a través de la involución del tejido linfoide, inducción de apoptosis de los linfocitos B, linfocitos T, neutrófilos, basófilos, eosinófilos y mastocitos, disminución de la expresión genética en los linfocitos Th1 de interleucina (IL) 1, 2, 12, factor de necrosis tumoral (TNF) ¹⁹ e incremento en la producción de IL 4, 5, 6, 10 y 13 por los linfocitos Th2 ¹⁵, así también, suprime la función de los receptores unidos a la membrana de las células T y su señalización intracelular posterior (proteína quinasa Src, proteína tirosina quinasa específica de linfocitos, inositol 1,4,5-trifosfato) ¹¹, en los mastocitos se disminuye la producción de citocinas,

quimiocinas y derivados del ácido araquidónico y expresión del receptor Fcε I¹¹, y en los macrófagos se reduce adhesión, quimiotaxis, fagocitosis y producción de citocinas^{12, 18}.

Otra relación importante entre el sistema endocrino y el sistema inmune resulta evidente por el prevalencia mayor de EAI en mujeres como AR, LES, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto esclerosis sistémica y polimialgia reumática. Las interacciones entre las hormonas sexuales y las EAI se ha evidenciado en estudios previos^{30,31}, donde se observa que en pacientes con concentración bajas de andrógenos tienen mayor predisponen a la autoinmunidad.

El papel inmunosupresor de los andrógenos se explica por su efecto supresor sobre las células dendríticas y la disminución de moléculas coestimuladoras, inhibe la secreción de IFN γ , de citocinas proinflamatorias y la respuesta de linfocitos Th1³². Además, los andrógenos suprimen la diferenciación de células B y la producción de anticuerpos, estimula la vía Th2 y la secreción de IL10³³. Otro mecanismo a través del cual los andrógenos ejercen este efecto estimulando la vía proteína-tirosina fosfatasa 1 (Ptpn1), la testosterona forma un complejo con su receptor y se activa Ptpn1 que a su vez, desfosforila el receptor de IL 12, inhibiendo así su señal, crucial para la diferenciación de linfocitos Th1³³.

Esta relación andrógenos y sistema inmune juega un papel importa en los pacientes con hipercortisolismo ya sea por cosecreción tumoral de cortisol y andrógenos (cáncer suprarrenal o de origen ectópico) o por el efecto directo que produce el hipercortisolismo al inducir hiperandrogenismo. La adiposidad visceral y la esteatosis hepática, que presentan con frecuencia los pacientes con hipercortisolismo, están asociadas con incremento en la producción en el tejido adiposo de esteroides intermedios con actividad androgénica débil, así como anomalías en el metabolismo de los esteroides sexuales a nivel hepático, así menor síntesis de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), que en conjunto inducen hiperandrogenismo³⁴.

9. Eucortisolismo y enfermedades autoinmunes

Tras la remisión del hipercortisolismo, el timo presenta hiperplasia transitoria con activación excesiva del sistema inmune ¹⁵. Se ha descrito en estudios previos que dicha restauración a eucortisolismo está asociado al desarrollo de enfermedades autoinmunes (EAI) (Imagen 1 de Anexos). Con una prevalencia de EAI de 0 a 20% durante el hipercortisolismo y hasta en el 60% tras la remisión ¹⁶, con una incidencia entre el 7 y 8 % ³⁵, con un tiempo promedio de presentación entre 2 y 18 meses después de la remisión del hipercortisolismo ¹⁷. Las tiroiditis autoinmunes (tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves) son las EAI más frecuentemente (hasta 60%) sin embargo también se reporta la aparición de enfermedad celíaca, artritis reumatoide (AR), lupus eritematoso sistémico (LES), sarcoidosis, psoriasis, vasculitis, neuritis óptica, esclerosis múltiple, miastenia gravis, y encefalomiелitis autoinmune ¹⁸.

ENFERMEDADES AUTOINMUNES

Para el desarrollo de enfermedades autoinmunes se han descrito algunos polimorfismos de genes relacionados con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), involucrados en los procesos de procesamiento, presentación y reconocimiento antigénico ³⁵. Así también, se han descrito genes del sistema de complemento (C2, C4 y factor B), interleucinas (IL), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y linfotoxina 3 (LT3). Sin embargo, para el desarrollo de estas enfermedades la predisposición genética no es el único involucro, se han encontrado algún factor ambiental desencadenante como péptidos bacteriano o viral con similitud o mimetismo molecular a péptidos constitutivo del organismo, de modo que la exposición a estos agentes sería interpretada por los Linfocitos T Citotóxicos (LTC) como una señal para iniciar la autoinmunidad.

1. Diagnóstico

La tiroiditis de Hashimoto de acuerdo a la Asociación Americana de Tiroides (ATA) 2016 el diagnóstico se hace ante la presencia de síntomas de hipotiroidismo franco, acompañados en ocasiones de bocio con pruebas de función tiroidea compatibles con hipotiroidismo (TSH elevada, T4 y T3 bajas) y niveles elevados de anticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPO) en la mayoría de los casos. (Tabla 1 de Anexos). En etapas iniciales puede observarse niveles elevados de TSH con niveles normales de hormonas tiroideas y anticuerpos TPO positivos ²⁴.

La enfermedad de Graves, de acuerdo a la ATA 2016 el diagnóstico se hace con base a los hallazgos clínicos de hipertiroidismo moderado a severo, oftalmopatía, bocio difuso simétrico y perfil tiroideo compatible con este (elevación de T4 y T3 y TSH suprimida). Para confirmar el diagnóstico de enfermedad de Graves se requiere la presencia de anticuerpos estimuladores de la tiroides (TSAb) sin embargo, no siempre es necesaria su confirmación. Los estudios de imagen se solicitan en caso de duda diagnóstica o ante la presencia de nódulo tiroideo durante la exploración física ²⁵.

El diagnóstico de artritis reumatoide (AR), de acuerdo a la Liga Europea de Reumatología y El Colegio Americano de Reumatología (EULAR/ACR) 2010 se basa en exploración física en el que se corrobora la presencia de artritis de al menos 3 articulaciones, involucro simétrico de articulaciones metacarpofalángicas o metatarsofalángicas y rigidez matutina de más de 30 min, en un periodo de al menos 6 semanas de duración y menor de 12 meses de evolución (Tabla 2 de Anexos). Se utilizan los criterios de clasificación de la EULAR/ACR 2010, para AR establecida, con la presencia confirmada de sinovitis en al menos una articulación, ausencia de un diagnóstico alternativo que explique la sinovitis y una puntuación de 6 o más (de un total de 10) en cuatro dominios: número y lugar de afectación articular (0-5). Anormalidades serológicas (0-3), elevación de reactantes de fase aguda (0-1) y duración de la sintomatología (0-1) ²⁶.

La sospecha diagnóstica de lupus eritematosos sistémico (LES), de acuerdo a la EULAR/ACR 2019 se hace en personas con síntomas y/o signos relacionados con LES (< 50 años que debutan con artritis o bien artralgias asociadas a lesiones cutáneas, fotosensibilidad, Raynaud o síntomas sistémicos, especialmente si existen alteraciones hematológicas (citopenias) o del sedimento urinario) y prueba de anticuerpos antinucleares positiva, confirmándose con determinación de anticuerpos específicos como anti-ADNdc de alta afinidad tipo IgG y anticuerpos antiSm ²⁷ (Tabla 3 de Anexos).

El diagnóstico de psoriasis, de acuerdo a la American Academy of Dermatology (AAD) 2018 es fundamentalmente clínico, rara vez requiere biopsia de la lesión para confirmar el diagnóstico (Tabla 4 de Anexos). El cuadro clínico más frecuente es psoriasis en placas y consisten en placas eritematosas muy bien definidas de diferentes tamaños con una escama gris plateada que se puede desprender con facilidad. Las lesiones se distribuyen simétricamente afectando las superficies de extensión de codos, rodillas y tronco, en ocasiones pueden limitarse solo al cuero cabelludo. La psoriasis en gotas, más frecuente en adultos jóvenes; consiste en pequeñas pápulas eritematodescamativas, de 2-10 mm, de distribución generalizada afectando tronco y región proximal de extremidades; puede afectar cara y cuero cabelludo ²⁸.

Para el diagnóstico certero de enfermedad celiaca, de acuerdo al American College of Gastroenterology (ACE) 2013 consiste en la combinación de historia clínica, serología positiva y biopsia de mucosa duodenal (Tabla 4 de Anexos). La presentación clásica se define por la presencia de diarrea, deficiencia nutricional (como hierro), síndrome de mala absorción (pérdida de peso, esteatorrea y edema secundario a hipoalbuminemia), distensión y dolor abdominal, borborismos, ataque al estado general, fatiga crónica y osteoporosis. La serología positiva se refiere a la detección de anticuerpos contra péptidos desaminados de gliadinas (PDG) o contra proteínas endógenas como transglutaminasa (IgA) y/o endomisio (EMA), mientras que las alteraciones histológicas pueden ser acortamiento de las vellosidades y aumento de linfocitos intraepiteliales ²⁹.

Se conoce que el hipercortisolismo crónico induce involución del tejido linfoide y linfopenia. La remisión del HE posterior al tratamiento quirúrgico o farmacológico exitoso en estos pacientes está asociada a una reconstitución inmune con la consiguiente aparición o exacerbación de EAI. Existe poca evidencia del tipo y frecuencia de la presentación de EAI en estos pacientes, por lo que su vigilancia durante el seguimiento posterior a la remisión de HE no se realiza de manera rutinaria. En el HE CMN la Raza se observa con número importante de pacientes con HE, sin embargo, no se ha establecido la prevalencia de EAI en los pacientes con remisión quirúrgica o farmacológica exitosa.

La tasa de remisión del HE posterior a tratamiento farmacológico y quirúrgico es del 30% y 90%, respectivamente ⁵. El objetivo del tratamiento del HE es normalizar los niveles de cortisol para lograr control y/o remisión de las comorbilidades inducidas por la exposición crónica al hipercortisolismo, asociadas a incremento en la morbi-mortalidad; no obstante, la remisión del hipercortisolismo se asocia con reconstitución inmunológica con la consiguiente aparición o reactivación de EAI. La prevalencia y tipo de EAI así como el tiempo de aparición de estas, no está bien descrita. Los resultados de estudios previos no han podido establecer si es necesario el tamizaje de EAI posterior a la remisión del HE. Además, en México se desconoce si la prevalencia y tiempo de aparición de las EAI en pacientes con remisión de HE es la misma a la descrita previamente en la literatura internacional.

En estudios previos, se ha descrito que en pacientes con HE tras su remisión y el desarrollarlo de EAI muestran niveles más altos de cortisol, comparado con el grupo sin EAI, lo que podría inferirse su función inmunomoduladora más que inmunosupresora.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo y descriptivo, con el objetivo general de conocer la prevalencia y el tiempo de aparición de EAI en pacientes con remisión de HE posterior a tratamiento quirúrgico o farmacológica exitoso. Se dividieron los pacientes en dos grupos; el primero de ellos fueron 28 pacientes con diagnóstico HE y con criterios de remisión de la enfermedad. El segundo grupo fue de 98 pacientes con HE sin criterios de remisión de la enfermedad.

Se incluyeron a pacientes de la consulta externa de la clínica de suprarrenal, del departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), que tuvieran diagnóstico de HE, hombres y mujeres, mayores de 18 años, postoperados de resección transesfenoidal, suprarrenalectomía uni o bilateral, tratamiento farmacológico o radioterapia, que tengan al menos un año de seguimiento por consulta externa, y dos concentraciones sérica y/o urinaria de cortisol, séricas de ACTH (posquirúrgica y una de seguimiento) y que hayan sido atendidos en el periodo comprendido entre Enero del 2015 y Enero del 2020.

Metodología

Para el cálculo del tamaño de muestra se utilizó la técnica de muestreo para estimar una proporción, utilizando un nivel de confianza del 90% y agregando el 10% de pérdidas, obteniendo una “n” de 38 pacientes por cada grupo.

Se recabó la información del expediente clínico electrónico la fecha de diagnóstico de HE, etiología del HE, tipo de tratamiento del HE, tiempo entre el diagnóstico y la remisión del HE, fecha de remisión del HE, concentraciones sérica y/o urinaria de cortisol, concentración sérica de ACTH, tipo de EAI, fecha de diagnóstico de la EAI y comorbilidades. Se hizo una hoja de recolección de datos especialmente diseñada para este estudio, en la cual se registran los datos antes mencionados (Imagen 2 de Anexos).

Las variables continuas se describieron con media y su desviación estándar (DS), mientras que las variables categóricas con porcentaje (%).

Los resultados se analizaron utilizando la prueba estadística Chi-Cuadrada para la medición de frecuencia y porcentaje del evento durante el tiempo de seguimiento en la población de estudio.

Se consideró que la remisión de HE presenta mayor riesgo para el desarrollo de EAI si los pacientes pertenecientes a este grupo presentaron un valor de $p < 0.05$, considerado como significativo, para las variable dependiente (EAI).

RESULTADOS

Durante la revisión de 150 pacientes con hipercortisolismo en seguimiento por la Clínica de Suprarrenal del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”, se encontraron 137 pacientes con HE de los cuales cumplieron criterios de inclusión 126 pacientes. Para el análisis estadístico se clasificaron en dos grupos, los pacientes que cumplieron criterios de remisión del HE posterior a la intervención quirúrgica o farmacológica y los que no cumplieron criterios de remisión posterior a la intervención quirúrgica o farmacológica.

Las características basales de la población fueron las siguientes: de los 126 pacientes, 28 (22.2%) cumplieron criterios estrictos de remisión, 98 (77.7%) sin criterios estrictos de remisión, 115 (91.2 %) fueron mujeres, la media de edad y su desviación estándar fue de 51.3 ± 13.2 , la media y desviación estándar del IMC de ambos grupos fue de 31.5 ± 6.5 (tabla 1).

Tabla 1. Características basales de 128 pacientes con y sin remisión del HE posterior a tratamiento quirúrgico o farmacológico.

	Hipercortisolismo endógeno	
	Con remisión	Sin remisión
N (%)	28 (17.4)	98 (77.7)
Edad (años)	54.5 ± 12.9	48.1 ± 13.6
Mujeres (%)	24 (19.0)	91 (72.2)
IMC	31.0 ± 7.1	32.1 ± 5.9
Sobrepeso	10 (35.7)	31 (31.6)
Obesidad	15 (53.5)	60 (62.2)
Hipertensión	12 (42.8)	52 (53.1)
Diabetes tipo 2	13 (46.4)	50 (51.0)
Dislipidemia	3 (10.7)	24 (24.4)
Osteoporosis	9 (32.1)	6 (6.1)
Etiología del HE		
• Hipófisis	23 (82.1)	91 (92.8)
• Suprarrenal	5 (17.7)	7 (7.1)
Tiempo entre el diagnóstico y tratamiento del HE (meses)	23 ± 17.0	**
Tipo de tratamiento		
• Resección transesfenoidal	22 (78.5)	63 (63.2)
• Suprarrenalectomía	5 (17.8)	4 (4.1)
• Quirúrgico + farmacológico	1 (3.6)	8 (8.2)

• Doble tratamiento farmacológico	0 (0)	0 (0)
• Radioterapia	1 (3.6)	1 (1.0)
Hipotiroidismo secundario	15 (53.5)	47 (47.9)
Hipogonadismo secundario*	1 (3.6)	0 (0)
Diabetes insípida central*	2 (7.1)	3 (3.1)

Las variables continuas son expresadas por su media y desviación estándar; las variables categóricas por número (*n*) y porcentaje (%).

IMC, índice de masa corporal

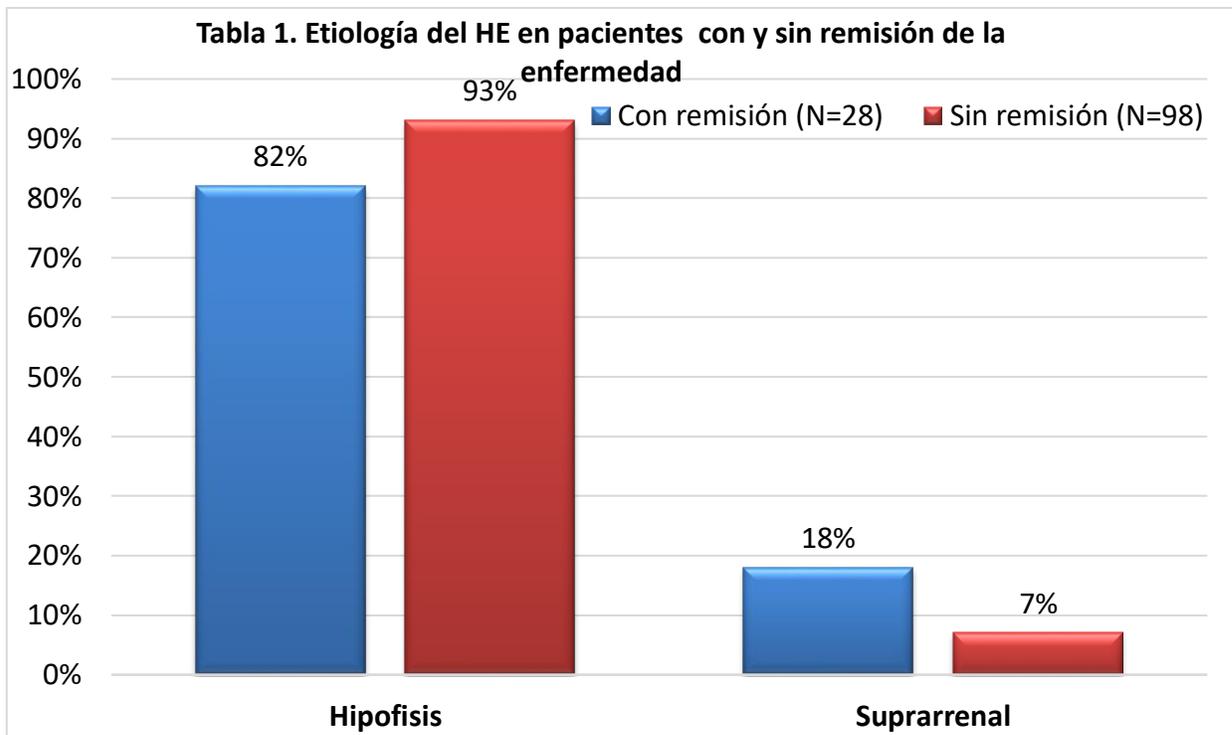
HE, hipercortisolismo endógeno

* Complicaciones posquirúrgicas

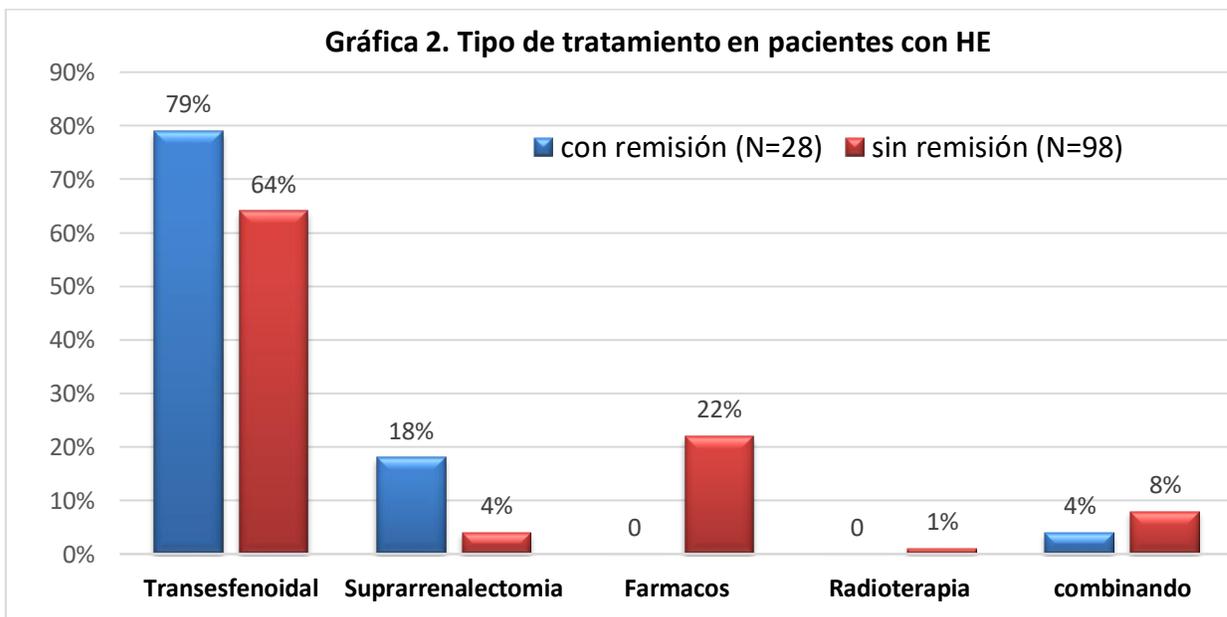
** Sin remisión

La tasa de remisión del HE posterior a tratamiento farmacológico y quirúrgico fue del 11% y 28%, respectivamente.

En cuanto a la etiología del HE en el grupo con criterios de remisión, 23 (82.1%) pacientes fue de origen hipofisiario, 5 (17.7%) pacientes fueron de origen suprarrenal (grafica 1), de los cuales 22 (78.5%) pacientes se les realizó resección transesfenoidal, a 5 (17.7%) suprarrenalectomía, a 1(3.6%) paciente tratamiento quirúrgico y farmacológico, 1 (3.6%) paciente recibieron radioterapia, ningún paciente recibió tratamiento farmacológico combinado (grafica 2). En cuanto a las complicaciones posquirúrgicas, 15 (53.5%) pacientes tuvieron hipotiroidismo secundario a procedimiento quirúrgico, 1 (3.6%) paciente presentó hipogonadismo secundario a procedimiento quirúrgico, 2 (7.1%) pacientes presentaron diabetes insípida central (DIC) (tabla 1). En cuanto a la etiología del HE en el grupo sin criterios de remisión de la enfermedad, 91 (92.8%) pacientes fueron de origen hipofisiario, 7 (7.1%) pacientes fue de origen suprarrenal (grafica 1), de los cuales 62 (63.2%) pacientes se les realizó resección transesfenoidal, a 4 (4.1%) suprarrenalectomia, a 8 (8.2%) tratamiento quirúrgico y farmacológico, 1 (1.0%) pacientes recibieron radioterapia, ningún paciente recibió tratamiento farmacológico combinado (grafica 2). En cuanto a las complicaciones posquirúrgicas, 47 (47.9%) pacientes tuvieron hipotiroidismo secundario a procedimiento quirúrgico, ningún paciente presentó hipogonadismo secundario a procedimiento quirúrgico, 3 (3.1%) pacientes presentaron DIC (tabla 1).

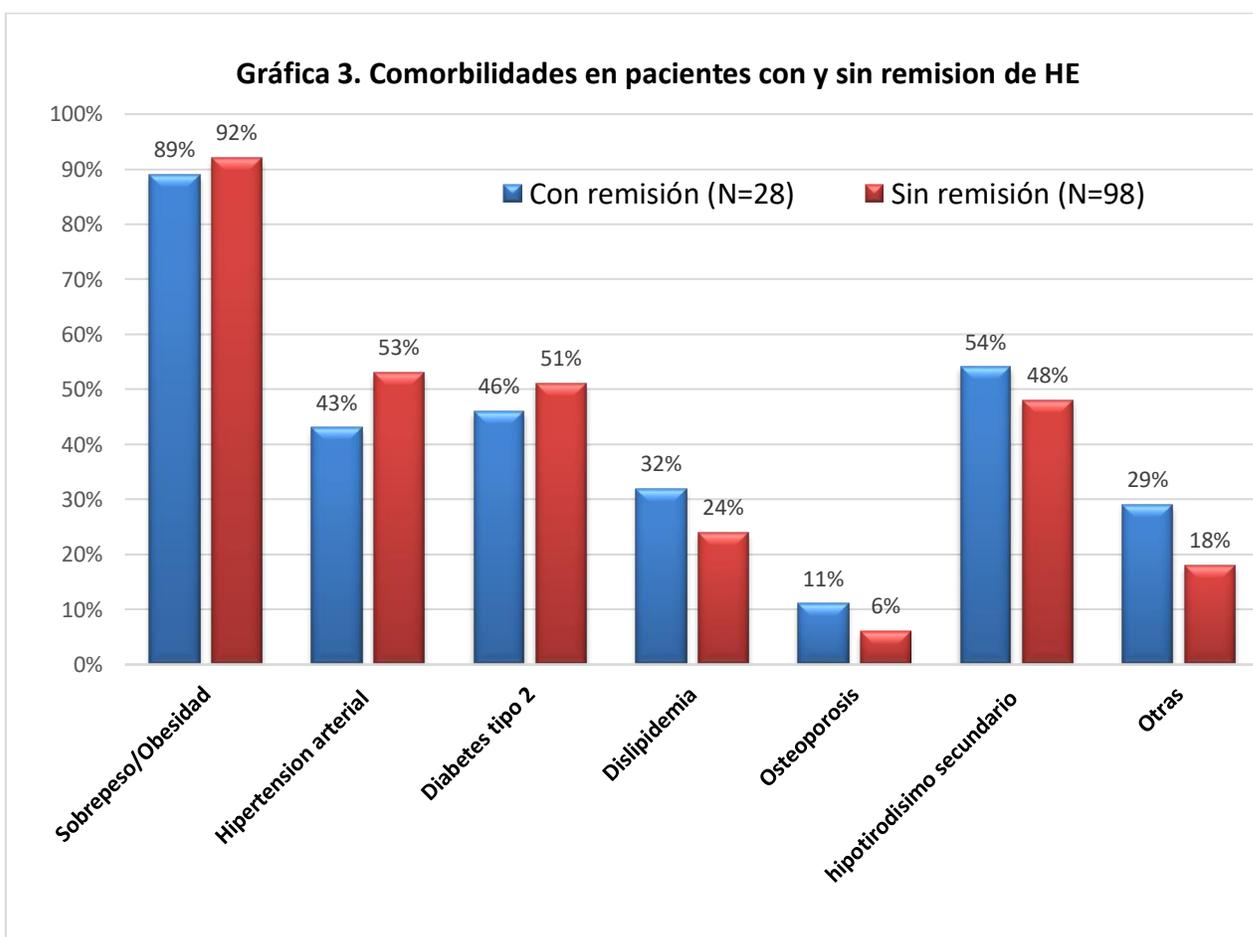


Etiología del hiperkortisolismo endógeno (HE). Los datos son presentados en frecuencia (porcentaje), pacientes con remisión (barras azules), pacientes sin remisión (barras rojas).



Tratamiento utilizado para hiperkortisolismo endógeno (HE). Los datos son presentados en frecuencia (porcentaje), pacientes con remisión (barras azules), pacientes sin remisión (barras rojas).

En el grupo con criterios de remisión del HE, 10 (35.7%) pacientes con sobrepeso, 15 (53.5%) pacientes con obesidad, 12 (42.8%) pacientes con hipertensión arterial sistémica, 13 (46%) pacientes con diabetes tipo 2, 3 (10.7%) pacientes con dislipidemia, y 9 (32.1%) pacientes con osteoporosis u osteopenia. En el grupo sin remisión del HE hubo 31 (31.6%) pacientes con sobrepeso, 60 (62.2%) pacientes con obesidad, 52 (53.1%) pacientes con hipertensión arterial sistémica, 50 (51%) pacientes con diabetes tipo 2, 24 (24.4%) pacientes con dislipidemia, y 6 (6.1%) pacientes con osteoporosis u osteopenia (grafica 3).



Comorbilidades en pacientes con remisión (barras azules) y en pacientes sin remisión (barras rojas) de hiper cortisolismo endógeno (HE). Los datos son presentados en frecuencia (porcentaje).

En cuanto al primer objetivo del estudio que es la prevalencia de EAI en la población de estudio, con aparición tras la remisión del HE se encontró que en el grupo con remisión de HE, 5 pacientes (17.8%) presentaron EAI, mientras para el grupo sin remisión se encontraron 8 (8.1%) pacientes con EAI. En el grupo con remisión 3 (10.7%) pacientes con tiroiditis de Hashimoto, ningún paciente con Enfermedad de Graves, 2 (7.1%) pacientes con artritis reumatoide, ningún paciente con LES, psoriasis, enfermedad celiaca ni vitíligo; mientras que en el grupo de HE sin remisión tras el tratamiento se encontraron 6 (63.2 %) pacientes con tiroiditis de Hashimoto, 1 (1.0 %) pacientes con artritis reumatoide, y 1 (1.0%) paciente con vitíligo, ningún paciente con LES, ni enfermedad de Graves, psoriasis o enfermedad celiaca (tabla 2).

Tabla 2. Características y tiempo de aparición de las EAI en 128 pacientes con y sin remisión del HE posterior a tratamiento quirúrgico o farmacológico.

	Hipercortisolismo endógeno	
	Con remission	Sin remission
N (%)	28 (22)	98 (77)
Enfermedad autoinmune (%)	5 (17.8)	8 (8.1)
Tiempo entre tratamiento del HE e inicio de la EAI (meses).	36 ± 14.5	82 ± 15.7
Tipo de EAI		
• Tiroiditis de Hashimoto	3 (10.7)	6 (63.2)
• Enfermedad de Graves	0 (0)	0 (0)
• Artritis reumatoide	2 (7.1)	1 (1.0)
• Lupus eritematoso sistémico	0 (0)	0 (0)
• Psoriasis	0 (0)	0 (0.0)
• Enfermedad Celiaca	0 (0)	0 (0)
• Vitíligo	0 (0)	1 (1.0)

Las variables continuas son expresadas por su media y desviación estándar; las variables categóricas por *n* y %.
 HE, hipercortisolismo endógeno
 EAI, enfermedad autoinmune

Para evaluar si existe una mayor prevalencia de EAI posterior a la remisión de HE tras la intervención quirúrgica o farmacológica, con la prueba estadística Chi-cuadrada utilizada para diferencias entre grupos (con y sin remisión del HE), se calculó la frecuencia y porcentaje de eventos durante el tiempo de seguimiento en la población de estudio. Al realizar un análisis bivariado de asociación entre la remisión del HE y presencia de EAI la diferencia de frecuencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa (p 0.147). (Tabla 3).

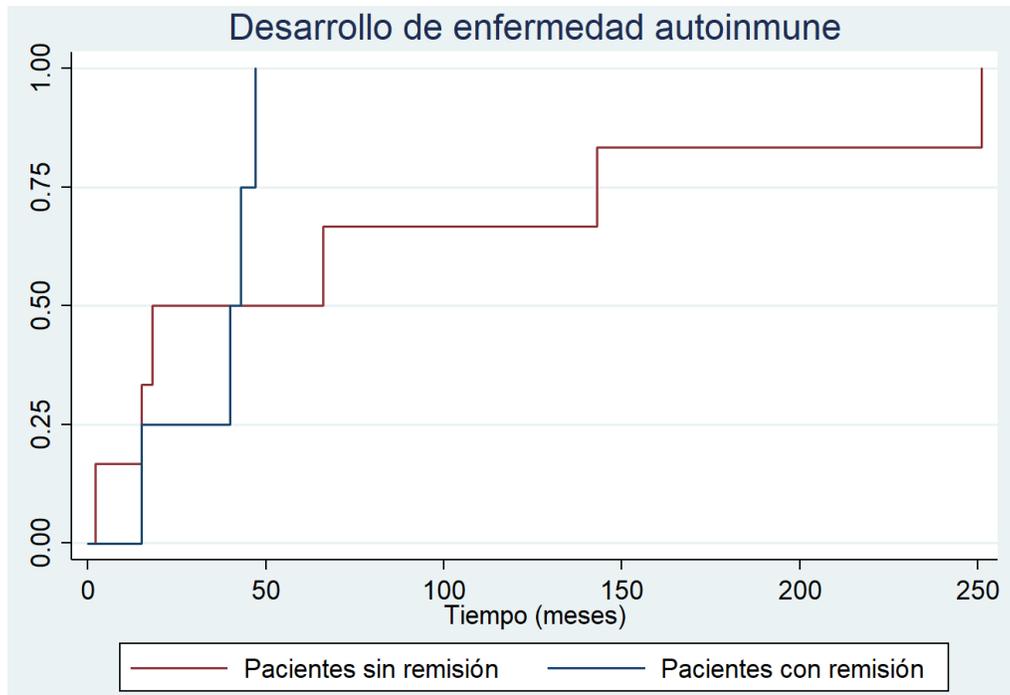
Tabla 3. Análisis bivariado. Riesgo de presentar EAI en pacientes con y sin remisión de HE

	Total (n=126)	Sin remisión (n=98)	Con remisión (n=28)	p	OR	IC 95%
EAI						
Ausencia	113 (89%)	90 (92%)	23 (72%)			
Presencia	13 (11%)	8 (8%)	5 (25%)	0.147	3.75	0.73 – 8.18

Los resultados se muestran en frecuencia absoluta. La presencia de enfermedad autoinmune (EAI) no presenta diferencia estadísticamente significativa
 HE, hipercortisolismo endógeno.
 EIA, enfermedad autoinmune

Para evaluar el segundo objetivo, se calculó la media del tiempo de aparición de la EAI, la cual fue mayor en el grupo sin remisión (82 meses) comparado con el grupo con remisión del HE (36 meses); sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (p 0.38) (Figura 1).

Figura 1. Tiempo (meses) del desarrollo de EAI en pacientes con y sin remisión del HE.



Curva de Kaplan-Meier. Tiempo para el desarrollo de EAI en pacientes con remisión (36 meses), representado por línea azul, y sin (82 meses) del HE, representado por línea roja.

Al evaluar la presencia de comorbilidades en los pacientes con y sin remisión solo se observó significancia estadística con la presencia de ansiedad Sin embargo, solo 2 pacientes lo reportaron. El resto de las variables no presentaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis bivariado. Comorbilidades en pacientes con y sin remisión de HE

	Total	Sin remisión	Con remisión	
	(n=126)	(n=98)	(n=28)	P
Comorbilidades				
Diabetes	63	50 (79%)	13 (21%)	0.66
Hipertensión	64	52 (81%)	12 (19%)	0.34
Osteoporosis	69	66 (67%)	3 (33%)	0.41
Dislipidemia	35	24 (69%)	11 (31%)	0.12
Hipotiroidismo sec.*	62	47 (76%)	15 (24%)	0.60
SOP	2	2 (100%)	0	1
Neuropatía posherpética	2	1 (50%)	1 (50%)	0.39
Depresión	3	2 (67%)	1 (33%)	0.53
EPOC	2	2 (100%)	0	1
ERC	3	2 (67%)	1 (33%)	0.53
DIC	5	3 (60%)	2 (40%)	0.30
Cáncer de mama	1	1 (100%)	0	1
Cáncer renal	1	1 (100%)	0	1
Hiperuricemia	1	1 (100%)	0	1
Epilepsia	1	1 (100%)	0	1
Hipogonadismo sec.*	1	0	1 (100%)	.22
Ansiedad	1	0	2 (100%)	.04

Los resultados se muestran en frecuencia relativas. n: número total de pacientes y su %. P > 0.05.

SOP, síndrome de ovario poliquístico.

EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERC, enfermedad renal crónica.

DIC, diabetes insípida central.

*Secundario a procedimiento quirúrgico.

DISCUSIÓN

El hipercortisolismo incrementa la mortalidad hasta 4 veces más comparada con la población general, la causa más frecuente es cardiovascular ²². La remisión del hipercortisolismo a largo plazo mejora pero no restablece el riesgo de mortalidad por completo, debido a que las comorbilidades inducidas por hipercortisolismo (sobrepeso u obesidad, hipertensión, diabetes y dislipidemia, etc) persisten en muchas ocasiones. Se ha descrito, hasta en el 40-60% de los pacientes con remisión de la enfermedad ¹⁹, sin embargo, en nuestro estudio se observó en el 91% a pesar de la remisión. Por otro lado, la remisión del hipercortisolismo podría condicionar el desarrollo de EAI por restablecimiento del sistema inmune. Se han reportado en la literatura casos aislados de la aparición de EAI posterior a la remisión del hipercortisolismo como enfermedad celíaca³⁶, artritis reumatoide ³⁷, sarcoidosis³⁸, LES ³⁹, polimialgia reumática ⁴⁰ y tiroiditis de Hashimoto ⁴¹.

También, en población pediátrica²³, se ha observado el desarrollo de EAI posterior a la remisión del HE, con una prevalencia del 7.8%. Las EAI que se reportan en este estudio retrospectivo son: enfermedad celíacos (1 caso), psoriasis (1 caso), tiroiditis de Hashimoto (1 caso), enfermedad de Graves (1 caso), neuritis óptica (1 caso), piel vitiligo (2 casos), asma (1 caso) y neuropatía autoinmune (1 caso). Dicho estudio coincide con la prevalencia y tipo de EAI descrita en población adulta.

En un estudio reciente, prospectivo, realizado en adultos, por Luigi Petramala et al ⁴² describe una prevalencia del 8.3% de EAI tras la remisión quirúrgica de HE, en este estudio reportan como EAI más frecuente la tiroiditis (2 casos de enfermedad de Graves y 2 casos de Tiroiditis de Hashimoto) mientras que con un caso se presenta: psoriasis, AR, LES, miastenia gravis, enfermedad de Horton. Nuestro estudio coincidió con esta y otras literaturas previa en que la EAI más frecuente tras la remisión HE es la tiroiditis de Hashimoto (3 casos) que representó en nuestro estudio el 60%, seguido de AR (1 caso) con el 3.5%.

En nuestro medio, también la cirugía es el tratamiento de primera elección para cualquier causa de HE, mientras que la terapia farmacológica sigue teniendo un papel crucial en caso de ser inoperables⁴¹, En nuestro estudio se observa manejo quirúrgico en el 87% el cual no difiere mucho de la frecuencia reportada en la literatura (90%)³, sin embargo, el éxito quirúrgico si es muy inferior a otros estudios. En estudios previos la tasa de remisión del HE con el tratamiento farmacológico y quirúrgico es del 30 y 90%, respectivamente; mientras que en nuestro estudio la remisión con tratamiento farmacológico y quirúrgico fue del 11% y 28%, respectivamente. Esto redujo el número de pacientes con criterios de remisión incluidos en nuestro estudio.

A pesar de no encontrarse asociación estadísticamente significativa entre la remisión HE y la aparición de EAI, existe una tendencia hacia la presentación de mayor número de casos y menor tiempo de la aparición de EAI en pacientes con remisión comparados con los pacientes sin remisión, esto podría estar asociado a una reactivación inmunológica.

Otra posible limitación en nuestro estudio, la cual pudo contribuir a no encontrarse significancia estadística es el reciente uso rutinario del expediente electrónico (< de 4 años) por lo que hubo pocos casos HE con criterios de inclusión para este estudio, así como con criterios estrictos de EAI.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio encontró que hay mayor prevalencia de EAI en pacientes con remisión del HE tras el tratamiento quirúrgico o farmacológico exitoso en el Centro Médico Nacional la Raza, sin embargo, este resultado no fue estadísticamente significativo. Así también se concluye que el tiempo de aparición de las EAI en pacientes con remisión del HE comparado con la aparición de EAI en pacientes sin remisión es menor, sin embargo no fue estadísticamente significativa. Con esto no podemos concluir que tras la remisión del HE debemos vigilar la aparición de EAI.

Se cuenta con escasa literatura de estudios previos prospectivos en donde evalúen la aparición de EAI en pacientes con remisión de HE tras el tratamiento quirúrgico o farmacológico, por lo que este estudio podría ser preámbulo para el diseño de estudios prospectivos. Además, se requieren estudios que incluyan un mayor número de pacientes con remisión de HE para completar la evidencia del desarrollo de las EAI vistas en este estudio, con el objetivo de que en el futuro se pueda establecer con mayor claridad la necesidad de una vigilancia estrecha en la aparición de EAI independientemente de la excelente respuesta al tratamiento del HE.

De igual forma se espera comprobar si existe correlación entre los criterios de remisión de HE y la aparición de EAI.

Este estudio puede ser la pauta para estudios a futuro en el seguimiento de pacientes con HE tras su remisión.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Lynnette K. et al. Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* Endocrine Society 2015.
- 2 Steffensen C, et al. Epidemiology of Cushing's syndrome. *Neuroendocrinology* 2010; 92 (suppl 1): 1–5.
- 3 Lindholm J, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 86: 117–23.
- 4 Frederic Castinetti, et al. Cushing's disease. *Journal of Rare Diseases* 2012, 7:41
- 5 André Lacroix, et al. Cushing's síndrome, *Lancet* 2015; 386: 913–27.
- 6 Luigi P, et al. Autoimmune Diseases in Patients with Cushing's Syndrome after Resolution of Hypercortisolism: Case Reports and Literature Review. *Int J Endocrinol.* 2018 Dec 18; 2018. 215-227.
- 7 Lacroix A, et al. Aberrant G-protein coupled receptor expression in relation to adrenocortical overfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010; 73: 1–15.
- 8 Goh G, et al. Recurrent activating mutation in PRKACA in cortisol-producing adrenal tumors. *Nat Genet* 2014; 46: 613–17.
- 9 Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 2454–62
- 10 Harr, M. W, et al. "Glucocorticoid-mediated inhibition of Lck modulates the pattern of T cell receptor-induced calcium signals by down-regulating inositol 1,4,5-trisphosphate receptors," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 284, no. 46, pp. 31860–31871, 2009.
- 11 Matyszak, M. K, et al. Differential effects of corticosteroids during different stages of dendritic cell maturation, *European Journal of Immunology*, 2000. vol. 30 (4):1233–1242.

- 12 S. Smith, J. A, Dexamethasone inhibits maturation, cytokine production and FcεRI expression of human cord blood-derived mast cells, *Clinical and Experimental Allergy*, vol. 32, no. 6, pp. 906–913, 2002.
- 13 Colao A, et al. Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 914–24.
- 14 Kovalovsky D, et al. Molecular mechanisms and Th1/Th2 pathways in corticosteroid regulation of cytokine production. *J Neuroimmunol* 2000; 109: 23–29
- 15 Neto MB, Machado MC, Mesquita F, et al. Thymus hyperplasia after resolution of hypercortisolism in ACTH-dependent Cushing's syndrome: the importance of thymic vein catheterization. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 807–11.
- 16 Takasu N, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T, Yamada T. Exacerbation of autoimmune thyroid dysfunction after unilateral adrenalectomy in patients with Cushing's syndrome due to an adrenocortical adenoma. *N Engl J Med* 1990; 322: 1708–12.
- 17 Colao A, Pivonello R, Faggiano A, et al. Increased prevalence of thyroid autoimmunity in patients successfully treated for Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 53: 13-19
- 18 Pivonello R1, Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Jul;4(7):611-29.
- 19 Wanichi, IQ, Cushing's disease due to somatic USP8 mutations: a systematic review and meta-analysis *Pituitary* August 2019, 22(4): 435-442
- 20 André Lacroix, et al. Cushing's syndrome. *Lancet*, Vol 386 August 29, 2015
- 21 Wagner, J. et al. Hypercoagulability and Risk of Venous Thromboembolic Events in Endogenous Cushing's Syndrome: A Systematic Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jan 28;9:805.
- 22 Bauduin SEEC, et al. Structural brain abnormalities in Cushing's syndrome. *Current opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity* 25(4): 285-289. AUG 2018

- 23 Anna Aulinas et al. Prognosis of patients treated for Cushing syndrome. *Endocrinol Nutr.* 2014 Jan;61(1):52-61.
- 24 Jacqueline J, et al. Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement. *Thyroid.* 2014 Dec 1; 24(12): 1670–1751.
- 25 Douglas S, et al. American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*; Volume 26, Number 10, 2016
- 26 Berglin E, et al. Comparison of the 1987 ACR and 2010 ACR/EULAR classification criteria for rheumatoid arthritis in clinical practice: a prospective cohort study. *Scand J Rheumatol.* 2013;42:362–376
- 27 Infantino M, et al. European League against Rheumatism/American College of rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019;78:1151–9.
- 28 Whan B. Kim, et al. Diagnosis and management of psoriasis. *Can Fam Physician.* 2017 Apr; 63(4): 278–285.
- 29 Rubio-Tapia, et al. ACG Clinical Guidelines: Diagnosis and Management of Celiac Disease. *American Journal of Gastroenterology*: May 2013, 108 (5): 656-676
- 30 Lahita RG, et al. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1987; 30:241–246.
- 31 Schmidt M, et al. Estrone/17beta-estradiol conversion to, and tumor necrosis factor inhibition by, estrogen metabolites in synovial cells of patients with rheumatoid arthritis and patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60:2913–2922. 27 248.
- 32 Weidler C, et al. Tumor necrosis factor inhibits conversion of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) to DHEA in rheumatoid arthritis synovial cells: a prerequisite for local androgen deficiency. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1721–1729.

- 33 Cutolo M, et al. Sex and rheumatoid arthritis: mouse model versus human disease. *Arthritis Rheum* 2007; 56:1–3.
- 34 Trombetta A, et al. Steroids and Autoimmunity; *Endocrine Immunology. Front Horm Res. Basel, Karger, 2017, vol 48: 121–27*
- 35 Jadue A. Nicole et al. Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes. *Reumatología e inmunología, (Julio 2012) Vol 23 (4): 464-472.*
- 36 R. Candrina and O. Di Stefano, “Exacerbation of celiac disease after cure of Cushing’s disease,” *The American Journal of Medicine*, vol. 95, no. 3, p. 341, 1993.
- 37 I. Uthman and J. L. Senécal, “Onset of rheumatoid arthritis after surgical treatment of Cushing’s disease,” *The Journal of Rheumatology*, vol. 22, no. 10, pp. 1964–1966, 1995.
- 38 J. E. F. Diernaes, et al, “Unmasking sarcoidosis following surgery for Cushing disease,” *Dermato-Endocrinology*, vol. 8, no. 1, article e983688, 2016.
- 39 Y. Noguchi, H. Tamai, K. Fujisawa et al., “Systemic lupus erythematosus after pituitary adenomectomy in a patient with Cushing’s disease,” *Clinical Endocrinology*, vol. 48, no. 5, pp. 670–672, 1998.
- 40 S. I. Muzulu and T. A. Howlett, “Polymyalgia rheumatic presenting after successful treatment of Cushing’s disease,” *Rheumatology*, vol. 37, no. 7, pp. 804-805, 1998.
- 41 Kiałka M, et al. Cyclic Cushing's Syndrome - rare or rarely recognized. *Przegl Lek.* 2015;72(2):74-7.
- 42 Luigi Petramala Autoimmune Diseases in Patients with Cushing’s Syndrome after Resolution of Hypercortisolism: Case Reports and Literature Review. *Int Joournal of Endocrinology*; Nov 2018.

ANEXOS

Imagen 1. Alteraciones del sistema inmune en Hiper cortisolismo ¹⁵.

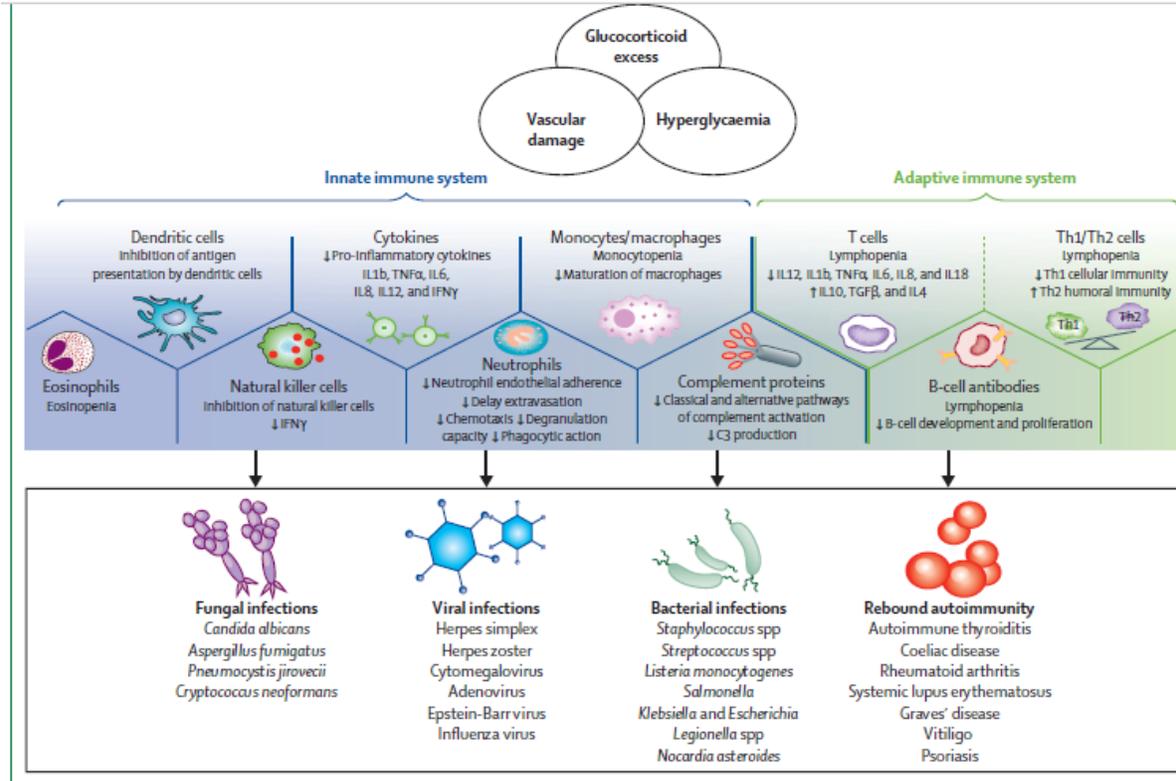


Figure 4: Main pathogenic mechanisms and clinical consequences of the immune disorders associated with Cushing's syndrome. Glucocorticoid excess, together with hyperglycaemia and vascular damage, has detrimental effects on the innate and adaptive immune system. Main mechanisms underlying these immunological alterations range from various degrees of immune suppression exerted on lymphocytes, antigen-presenting dendritic cells, and natural killer cells, to a relative imbalance between Th1 and Th2 humoral immunity. The clinical consequences are an increased susceptibility to infections (ie, fungal, viral, and bacterial) during the active phase and rebound autoimmunity during the remission phase of Cushing's syndrome. ↑ indicates increased; ↓ indicates decreased. Th=T-helper. IFNγ=interferon γ. IL=interleukin. TNFα=tumour necrosis factor α. TGFβ=transforming growth factor β. C3=complement component 3.

Tabla 1. Criterios clínicos y bioquímicos para Tiroiditis de Hashimoto de acuerdo a la ATA, 2016.

TIROIDITIS DE HASHIMOTO	
1. Clínica	Bocio no doloroso
2. Pruebas de funcionamiento tiroideo	Hipotiroidismo clínico u subclínico
3. Ultrasonido tiroideo	Atrófica
4. Anticuerpos	Antitiroglobulina (TGAb), Antiperoxidasa (TPOAb)

Tabla 2. Criterios clínicos y bioquímicos para Artritis Reumatoide de la EULAR/ACR, 2010.

Table 3 The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for RA

	Score
Target population (Who should be tested?): Patients who	
1) have at least 1 joint with definite clinical synovitis (swelling)*	
2) with the synovitis not better explained by another disease†	
Classification criteria for RA (score-based algorithm: add score of categories A-D; a score of $\geq 6/10$ is needed for classification of a patient as having definite RA)‡	
A. Joint involvement§	
1 large joint¶	0
2–10 large joints	1
1–3 small joints (with or without involvement of large joints)**	2
4–10 small joints (with or without involvement of large joints)	3
>10 joints (at least 1 small joint)††	5
B. Serology (at least 1 test result is needed for classification)‡‡	
Negative RF <i>and</i> negative ACPA	0
Low-positive RF <i>or</i> low-positive ACPA	2
High-positive RF <i>or</i> high-positive ACPA	3
C. Acute-phase reactants (at least 1 test result is needed for classification)§§	
Normal CRP <i>and</i> normal ESR 0	0
Abnormal CRP <i>or</i> normal ESR 1	1
D. Duration of symptoms¶¶	
<6 weeks	0
≥ 6 weeks	1

Tabla 4. Criterios clínicos y bioquímicos para LES de la EULAR/ACR, 2019.

Clinical domains	Points	Immunologic domains	Points
Constitutional domain		Antiphospholipid antibody domain	
Fever	2	Anticardiolipin IgG >40 GPL or anti-β2GP1 IgG >40 units or lupus anticoagulant	2
Cutaneous domain		Complement proteins domain	
Nonscarring alopecia	2	Low C3 or low C4	3
Oral ulcers	2	Low C3 and low C4	4
Subacute cutaneous or discoid lupus	4	Highly specific antibodies domain	
Acute cutaneous lupus	6	Anti-dsDNA antibody	6
Arthritis domain		Anti-Smith antibody	6
Synovitis in at least two joints or tenderness in at least two joints, and at least 30 min of morning stiffness	6		
Neurologic domain			
Delirium	2		
Psychosis	3		
Seizure	5		
Serositis domain			
Pleural or pericardial effusion	5		
Acute pericarditis	6		
Hematologic domain			
Leukopenia	3		
Thrombocytopenia	4		
Autoimmune hemolysis	4		
Renal domain			
Proteinuria >0.5g/24 hr	4		
Class II or V lupus nephritis	8		
Class III or IV lupus nephritis	10		

MDedge News

Source: Dr. Johnson

Tabla 4. Criterios clínicos y bioquímicos para Psoriasis de acuerdo a AAD, 2018.

- diagnosis based on clinical appearance ^{1,5}
 - plaque psoriasis - well-demarcated irregular erythematous plaques with adherent scale
 - inverse psoriasis - erythematous plaques with minimal scale in skin folds or flexural surfaces
 - erythrodermic psoriasis - generalized erythema covering nearly entire body surface area with varying degrees of scaling
 - pustular psoriasis - localized pustular variant involving soles and palms occurring with or without plaque-type disease
 - guttate psoriasis - 1-10 mm pink papules with fine scale primarily on trunk and proximal extremities

- severity of plaque psoriasis ¹
 - mild-to-moderate disease affects < 5% of body surface area (BSA) and does not occur on genitals, hands, feet, and face
 - moderate-to-severe disease affects ≥ 5% of BSA or hands, feet, face, or genitals

Tabla 5. Criterios clínicos y bioquímicos para Enfermedad Celiaca de acuerdo a la ACE 2013.

ENFERMEDAD CELIACA
1. Signos de mala absorción
2. Ab anti transglutaminasa (10x)
3. Biopsia

Tabla 6. Criterios clínicos y bioquímicos para Enfermedad Celiaca de acuerdo a la ACE 2013.

Symptomatic patients	High-risk populations		Incidental endoscopy and histology findings	
↓ SEROLOGY	↓ SEROLOGY		↓ SEROLOGY	
Negative serology → <u>Other diagnosis?</u>	Negative serology → <u>Celiac disease unlikely</u>		Positive serology → <u>Celiac disease</u>	
Positive serology → BIOPSY	Positive serology → BIOPSY		Negative serology → HLA-DQ2 & -DQ8 test	
Positive biopsy → <u>Celiac disease</u>				
Negative biopsy	Negative biopsy	Positive biopsy	Negative HLA test	Positive HLA test
↓	→ <u>Celiac disease unlikely</u>	→ <u>Celiac disease</u>	→ <u>Other diagnosis?</u>	↓
— Reevaluation — HLA-DQ2 & -DQ8 — Other diagnosis?				— Reevaluation — Consider other serologic tests

Imagen 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO, FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA" UMAE
ESPECIALIDADES "DR. ANTONIO FRAGA MOURET"

NOMBRE:

EDAD:

FECHA:

NSS:

GENERO: F M

VARIABLES

<i>Etiología de SC</i>	Hipófisis	Suprarrenal	Otro
<i>Sobrepeso/obesidad</i>	Si	No	
<i>Hipertensión arterial</i>	Si	No	
<i>Diabetes tipo 2</i>	Si	No	
<i>Dislipidemia</i>	Si	No	
<i>Osteoporosis</i>	Si	No	
<i>Edad de diagnóstico de SC (años)</i>			
<i>Tiempo entre diagnóstico y remisión SC (meses)</i>			
<i>Tipo de tratamiento</i>	RTE	Suprarrenalectomía	Farmacológico
<i>Fecha de remisión de SC (M/A)</i>			
<i>Fecha de inicio de EAI (M/A)</i>			
<i>Tiroiditis de Hashimoto</i>	Si	No	
<i>Enfermedad de Graves</i>	Si	No	
<i>Artritis reumatoide</i>	Si	No	
<i>Lupus Eritematoso S.</i>	Si	No	
<i>Psoriasis</i>	Si	No	
<i>Enfermedad celiac</i>	Si	No	
<i>Tratamiento de EAI</i>	Prednisona (1) Azatioprina (2) Ciclosporina (3) Metrotrexate (4) Tiamazol (5) Cloroquina o HCQ (6) Otro (7)		

Observaciones:

ABREVIATURAS

SC	Síndrome de Cushing
HE	Hipercortisolismo endógeno
ACTH	Hormona adrecorticotropina
EC	Enfermedad de Cushing
CRH	Hormona liberadora de corticotropina
DIC	Diabetes insípida central
HSMBP	Hiperplasia suprarrenal macronodular
EANPP	Enfermedad adrenocortical nodular primaria pigmentada
MEN 1	Neoplasia endocrina múltiple tipo 1
CDK1	Quinasa dependiente de ciclina tipo 1
POMC	Proopiomelanocortina
PRKACA	Subunidad catalítica de la proteína quinasa A
PKA	Proteína quinasa A
UFC	Cortisol urinario libre
PTTG	Gen transformante de la hipófisis
TC	Tomografía computarizada
Eje H-H-S	Eje Hipotálamo- Hipófisis- Suprarrenal
SST	Receptores de somatostatina
RFC	Radioterapia fraccionada convencional
FGFR4	Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos tipo 4
TNF	Factor de necrosis tumoral
IL	Interleucina
Th1	Linfocitos T <i>helper</i> tipo 1
Th2	Linfocitos T <i>helper</i> tipo 2
EAI	Enfermedades autoinmunes
AR	Artritis reumatoide
LES	Lupus eritematoso sistémico
SHBG	Globulina transportadora de hormonas sexuales.
TSH	Hormona estimulante de la tiroides
PDG	Péptido desaminado de gliadina