

11213

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**SUBDIRECCIÓN GENERAL MÉDICA**  
**DELEGACIÓN 3 SUROESTE DEL DISTRITO FEDERAL**

13  
29.

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**  
**"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA "**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL.**  
**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y BIOQUÍMICAS**  
**DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD DE**  
**CUSHING TRATADOS MEDIANTE CIRUGÍA**  
**HIPOFISARIA**

**TESIS DE POSTGRADO**

QUE PRESENTA EL

259566

**DR. CARLOS ENRIQUE TENE PÉREZ**

PARA OBTENER EL DIPLOMA COMO ESPECIALISTA EN

**ENDOCRINOLOGÍA**

**MEXICO, D.F**

**FEBRERO, 1998**

**TESIS CON**  
**FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

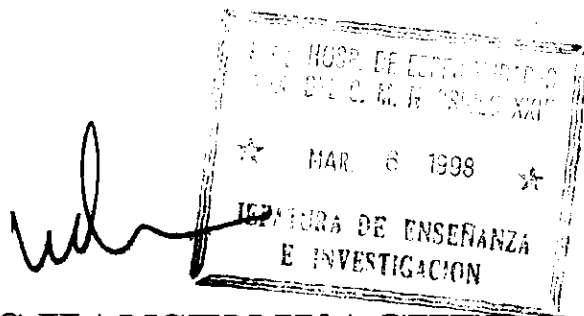


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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).

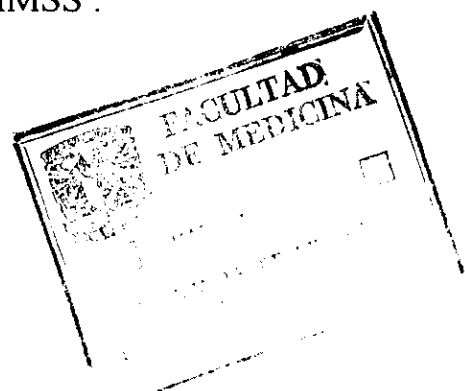
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



**DR. NIELS HANSEN WACHER RODARTE**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA."  
CENTRO MÉDICO NACIONAL , IMSS.

A handwritten signature in black ink, appearing to be "Arturo Zárate Treviño", is written above the name.

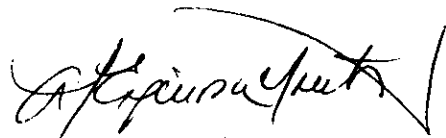
**DR. ARTURO ZÁRATE TREVIÑO**  
TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA  
JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN DE ENFERMEDADES  
ENDOCRINAS  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA ."  
CENTRO MÉDICO NACIONAL , IMSS .



A handwritten signature in black ink, appearing to be "Moisés Mercado Atri", is written above the name.

**DR. MOISÉS MERCADO ATRI**  
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
ENDOCRINOLOGÍA  
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
ASESOR DE TESIS  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BERNARDO SEPÚLVEDA "  
CENTRO MÉDICO NACIONAL , IMSS.

Se agradece en especial a la



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

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
ASESORA DE TESIS

Esta tesis la dedico a mi esposa

**Ma. del Sagrario**

como una muestra de mi infinito agradecimiento por toda la confianza y el apoyo que siempre me brindó .

## ÍNDICE

- I. ANTECEDENTES
- II. JUSTIFICACIÓN
- III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
- IV. OBJETIVO
- V. MATERIAL , PACIENTES Y MÉTODO
- VI. RESULTADOS
- VII. DISCUSIÓN
- VIII. CONCLUSIONES
- IX. BIBLIOGRAFÍA

## I. ANTECEDENTES.

La enfermedad de Cushing es un estado que se acompaña de un conjunto de signos y síntomas ocasionados por incremento en los niveles de cortisol secundario a la producción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por un tumor hipofisario. Las características de la enfermedad fueron descritas hace más de 60 años por Cushing(1).

El hipercortisolismo presente en esta enfermedad da lugar a diversas manifestaciones clínicas y bioquímicas (2) como son fascies de luna llena , obesidad centripeta , hirsutismo, estrías violáceas, alteraciones de la menstruación ; hipertensión arterial sistémica , intolerancia a carbohidratos , osteoporosis , etc.

El diagnóstico de la enfermedad de Cushing se apoya en los datos clínicos y en el estudio bioquímico el cual requiere : al menos dos determinaciones de cortisol en orina de 24 horas mayores a 100 mcg al día, una prueba de supresión con 1 mg de dexametasona en que se corrobore que hay supresión de los niveles de cortisol sérico a menos de 5 ug/dL , un ritmo de cortisol perdido , niveles elevados o normales de ACTH , la supresión de los niveles de cortisol sérico a más del 68% al administrar 8 mg de dexametasona en dosis única (3) o las determinaciones de cortisol y 17 hidroxisteroides urinarios después de 1 mg de dexametasona cada 6 horas durante dos días ; así como la presencia de adenoma hipofisario en la tomografía axial computarizada (TAC) o la imagen de resonancia magnética nuclear (RMN) (4). En ocasiones resulta necesaria la realización de muestreo de seno petroso para demostrar la fuente hipofisaria de ACTH mediante la existencia de un gradiente hipófisis-periferia de los niveles de esta hormona (5). La sensibilidad y especificidad que esta prueba adquiere para diferenciar enfermedad de Cushing de síndrome de ACTH ectópico es del 100% cuando se administra CRH (5) . En nuestro hospital se cuenta con la posibilidad de realizar muestreo de seno petroso y se ha sustituido la adición de CRH por la de DDAVP (Desmopresina). El efecto que esto produce sobre la sensibilidad de la técnica es ya motivo de estudio .

El tratamiento para la enfermedad de Cushing ha variado con el tiempo. Se ha utilizado desde el tratamiento con valproato sódico (6); inhibidores enzimáticos suprarrenales como son el ketoconazol (7) ,

metirapona o aminoglutetimida (4) ; la suprarrenalectomía bilateral (8) ; la radioterapia a hipófisis (9) , y la cirugía hipofisaria transesfenoidal (10). Actualmente se considera como tratamiento de elección la cirugía mediante el abordaje transesfenoidal para la realización de adenomectomía hipofisaria(11) .

La prevalencia de curación de pacientes con enfermedad de Cushing varía según los criterios establecidos para evaluar los resultados del tratamiento. Las tasas de cura reportadas van desde el 66% al 89% en unos casos (13) . En otros centros se han tenido resultados menos satisfactorios con tasas de curación del 10 al 100 % (11).

Aún no existen criterios uniformes acerca de las características bioquímicas que deben de evaluarse para considerar como curado a un paciente con enfermedad de Cushing que ya fue tratado (12) . Esto ha tenido como consecuencia el reportar tasas de curación tan diferentes .Hay quienes han establecido que la determinación de los niveles de cortisol sérico mayores a 3.6ug/dL después del manejo quirúrgico traduce un riesgo incrementado de recurrencia de la enfermedad (13) . Mientras que Lindholm ha considerado como cura la excreción normal de cortisol urinario o la hipofunción del eje hipófisis-suprarrenal luego de una prueba de ACTH (14) , Orth comenta que los criterios de cura deben de ser una concentración de cortisol plasmático matutino indetectable (menos de 1 ug/dL) y una concentración de ACTH menor a los 5 pg por mL (4) . Se ha reportado que mientras no se documente hipocortisolismo en el postoperatorio inmediato , es poco probable que el paciente haya curado , aún teniendo niveles de cortisol urinario y supresión con dexametasona normales (15) . McCance consideró como curados a quienes tuvieron niveles de cortisol sérico matutino indetectables o medibles dentro del intervalo normal presentando supresión con dexametasona a dosis bajas. Sugirió además la utilidad de determinar los niveles de cortisol libre en orina de 24 horas (16) . Trainer consideró como "curados" a los pacientes con cortisol sérico indetectable (menos de 1.8 ug/dL) , como "mejorados" a los que tenían niveles de cortisol mayores de 1.8 ug/dL pero menores de 10.7 ug/dL. Un nivel de cortisol sérico indetectable en el postoperatorio se relacionó a la no recurrencia de la enfermedad (17). La supresión completa de los niveles de cortisol con 1 mg de dexametasona también se ha considerado sugestiva de cura de la enfermedad (18). Además de los



métodos señalados para determinar si una cirugía ha sido curativa (cortisol sérico indetectable y cortisol urinario normal) también se han propuesto la evaluación de los niveles de ACTH , la respuesta de cortisol al estímulo con esta o con CRH , con TRH , LHRH , etc.

## II. JUSTIFICACIÓN

El reconocer en forma inmediata a los pacientes con enfermedad de Cushing que no han curado después del tratamiento quirúrgico permitirá una reintervención temprana con mejores expectativas para el paciente .

La enfermedad de Cushing es una entidad clínica cuyo abordaje diagnóstico resulta difícil. Los criterios de diagnóstico se han ido transformando desde la descripción inicial de la enfermedad realizada por Cushing en 1932 (1) . De igual modo el tratamiento de la enfermedad se ha ido transformando: anteriormente la suprarrenalectomía era utilizada con frecuencia y el médico se veía obligado a las resecciones parciales de la glándula pues no había forma de terapia de reemplazo con esteroides. Era necesario dejar función suprarrenal residual para que el paciente preservara su vida (8) . La era de la cortisona permitió la realización de adrenalectomías bilaterales que dieron mejores resultados en el tratamiento de la enfermedad. Actualmente el tratamiento de elección para la enfermedad de Cushing es la adenomectomía transesfenoidal (4). Sin embargo, a pesar del avance obtenido , se siguen teniendo recurrencias . Los pacientes con enfermedad de Cushing deben de continuar de manera indefinida con un seguimiento médico que permita la detección oportuna de recurrencias . Es necesario por lo tanto , estudiar las características clínicas y bioquímicas que presentan los pacientes con enfermedad de Cushing y posteriormente definir quiénes han curado y quiénes permanecen activos para poder intentar establecer -en forma temprana- un plan terapéutico adecuado.

métodos señalados para determinar si una cirugía ha sido curativa (cortisol sérico indetectable y cortisol urinario normal) también se han propuesto la evaluación de los niveles de ACTH , la respuesta de cortisol al estímulo con esta o con CRH , con TRH , LHRH , etc.

## II. JUSTIFICACIÓN

El reconocer en forma inmediata a los pacientes con enfermedad de Cushing que no han curado después del tratamiento quirúrgico permitirá una reintervención temprana con mejores expectativas para el paciente .

La enfermedad de Cushing es una entidad clínica cuyo abordaje diagnóstico resulta difícil. Los criterios de diagnóstico se han ido transformando desde la descripción inicial de la enfermedad realizada por Cushing en 1932 (1) . De igual modo el tratamiento de la enfermedad se ha ido transformando: anteriormente la suprarrenalectomía era utilizada con frecuencia y el médico se veía obligado a las resecciones parciales de la glándula pues no había forma de terapia de reemplazo con esteroides. Era necesario dejar función suprarrenal residual para que el paciente preservara su vida (8) . La era de la cortisona permitió la realización de adrenalectomías bilaterales que dieron mejores resultados en el tratamiento de la enfermedad. Actualmente el tratamiento de elección para la enfermedad de Cushing es la adenomectomía transesfenoidal (4). Sin embargo, a pesar del avance obtenido , se siguen teniendo recurrencias . Los pacientes con enfermedad de Cushing deben de continuar de manera indefinida con un seguimiento médico que permita la detección oportuna de recurrencias . Es necesario por lo tanto , estudiar las características clínicas y bioquímicas que presentan los pacientes con enfermedad de Cushing y posteriormente definir quiénes han curado y quiénes permanecen activos para poder intentar establecer -en forma temprana- un plan terapéutico adecuado.

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con enfermedad de Cushing que fueron sometidos a adenomectomía hipofisaria?

### **IV. OBJETIVO**

Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con enfermedad de Cushing que fueron sometidos a adenomectomía hipofisaria .

### **V. MATERIAL , PACIENTES Y MÉTODO**

#### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Observacional.  
Descriptivo.  
Retrospectivo.

#### **2. UNIVERSO DE TRABAJO.**

Pacientes del servicio de Endocrinología con enfermedad de Cushing que fueron sometidos a adenomectomía transesfenoidal en el período comprendido de enero de 1994 a enero de 1998 en el Hospital de Especialidades .

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con enfermedad de Cushing que fueron sometidos a adenomectomía hipofisaria?

### **IV. OBJETIVO**

Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con enfermedad de Cushing que fueron sometidos a adenomectomía hipofisaria .

### **V. MATERIAL , PACIENTES Y MÉTODO**

#### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Observacional.  
Descriptivo.  
Retrospectivo.

#### **2. UNIVERSO DE TRABAJO.**

Pacientes del servicio de Endocrinología con enfermedad de Cushing que fueron sometidos a adenomectomía transesfenoidal en el período comprendido de enero de 1994 a enero de 1998 en el Hospital de Especialidades .

### **III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con enfermedad de Cushing que fueron sometidos a adenomectomía hipofisaria?

### **IV. OBJETIVO**

Describir las características clínicas y bioquímicas de los pacientes con enfermedad de Cushing que fueron sometidos a adenomectomía hipofisaria .

### **V. MATERIAL , PACIENTES Y MÉTODO**

#### **1. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Observacional.  
Descriptivo.  
Retrospectivo.

#### **2. UNIVERSO DE TRABAJO.**

Pacientes del servicio de Endocrinología con enfermedad de Cushing que fueron sometidos a adenomectomía transesfenoidal en el período comprendido de enero de 1994 a enero de 1998 en el Hospital de Especialidades .

### **3. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.**

#### **a) VARIABLE INDEPENDIENTE**

Características clínicas y bioquímicas de la enfermedad de Cushing.

##### **\*Definición conceptual.**

Son el conjunto de rasgos que se presentan en un paciente con enfermedad de Cushing que le confieren cualidades susceptibles de ser evaluadas por el médico durante el interrogatorio , la exploración física o mediante mediciones de laboratorio .

##### **\*Definición operativa.**

Edad de inicio de la sintomatología .

Edad actual.

Sexo.

Cortisol sérico.

Cortisol en orina de 24 horas .

Ritmo de cortisol (cortisol sérico a las 8:00 , 16:00 y 23:00 horas) .

Prueba de supresión de cortisol con 1 mg de dexametasona (supresión de cortisol sérico a menos de 5 mcg/dL).

Prueba de supresión de cortisol con 8 mg de dexametasona (supresión del cortisol sérico basal a más del 68% ) .

Muestreo de seno petroso .

Si fue necesaria su realización y cual fue el resultado .

Hallazgos de resonancia magnética nuclear .

Tipo de cirugía realizada .

Complicaciones quirúrgicas y postquirúrgicas .

Estado actual de eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal .

-Ausencia de supresión de los niveles de cortisol sérico a menos de 5 ug/dL al administrar 1 mg de dexametasona .

\*Escalas de medición.

Nominal .

#### **4. SELECCIÓN DE LA MUESTRA.**

##### **a) TAMAÑO DE LA MUESTRA .**

Se seleccionaron 19 pacientes con enfermedad de Cushing que fueron estudiados por el servicio de Endocrinología de este Hospital en el período comprendido de 1994 a 1997 y que cumplieron los criterios de selección que abajo se describen .

##### **b) CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

\*Criterios de inclusión .

- Pacientes de sexo masculino o femenino con enfermedad de Cushing documentada mediante cuadro clínico y bioquímico compatible con este diagnóstico y que tenían expediente clínico que permitió la revisión de su caso.

- Que fueron manejados inicialmente mediante cirugía transesfenoidal .

\* Criterios de eliminación .

Se eliminarán del análisis estadístico a los casos que no cuenten con los datos para el propósito debidos a falta de expediente.

\*Escala de medición.  
Nominales y cuantitativas.

b) VARIABLE DEPENDIENTE

Estado clínico y bioquímico actual de la enfermedad de Cushing.

\*Definición conceptual.

Es la evaluación que a la fecha se da sobre el estado de curación, mejoría o falla al tratamiento quirúrgico de un paciente con enfermedad de Cushing.

\*Definición operativa.

Se considerará a un paciente como "curado" si muestra las siguientes características:

- Remisión de las características clínicas de hipercortisolismo después del tratamiento quirúrgico y
- Cortisol sérico indetectable (menor a 3 ug/dL)

Se considerará a un paciente como "mejorado" si presenta las características siguientes :

- Remisión de las características clínicas de hipercortisolismo después del tratamiento quirúrgico y
- Cortisol sérico mayor de 3 ug/dL.
- Niveles de cortisol libre en orina de 24 horas menor a 100 ug/g de Creatinina después del tratamiento quirúrgico ó
- Supresión de los niveles de cortisol sérico a menos de 5 ug/dL al administrar 1 mg de dexametasona .

Se considerará a un paciente como "no curado" si presenta las siguientes características :

- Niveles de cortisol libre en orina de 24 horas mayores a 100 ug/g de creatinina después del tratamiento quirúrgico.



## 5. MÉTODO

### a) PROCEDIMIENTOS.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con enfermedad de Cushing , recabándose las características en una hoja de vaciamiento de datos .

### b) ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis de datos incluyó la determinación de medias para variables continuas y frecuencias para variables nominales .

Los resultados se presentaron en forma de medias y desviación estándar así como gráficas de barras y tablas.

Se trata de un estudio epidemiológico. Clínico .

### c) CONSIDERACIONES ÉTICAS.

No ameritó realizarse hoja de consentimiento informado pues los resultados obtenidos de la investigación mantuvieron en el anonimato la identidad de los pacientes .

### d) RECURSOS .

#### \* Humanos

Participaron en la recopilación de los datos así como en el análisis de los mismos el alumno y la asesora de tesis .

#### \* Materiales.

Empleo de base de datos del servicio. Hojas de recolección de datos. Expedientes clínicos.

#### \* Financieros.

No se requirieron recursos financieros.

## VI. RESULTADOS

Se incluyeron en el presente estudio 3 hombres y 16 mujeres con edad promedio de  $31.6 \pm 11$  años. El tiempo promedio desde la aparición de datos clínicos hasta el momento de la cirugía fue de  $3.2 \pm 1.5$  años de evolución. Las características clínicas (Figura 1) mencionadas con mayor frecuencia en los expedientes fueron: obesidad (80% de los casos), hipertensión arterial sistémica (60% de los casos), alteraciones menstruales (53% de los casos), diabetes mellitus (26% de los casos) e hirsutismo (20% de los casos).

Se demostró hipercortisolismo urinario (Figura 2) en todos los pacientes con un promedio de  $487 \pm 318$  ug/g de creatinina (amplitud de variación de 114 a 1500 ug/g de creatinina). El ritmo de cortisol se mostró perdido en la totalidad de los pacientes. La prueba de supresión con 8 mg de dexametasona en dosis única mostró supresión de más del 68% en relación a los niveles basales de cortisol en 10 de los 19 pacientes. Estos valores dan una sensibilidad a la prueba de supresión con 8 mg de dexametasona en dosis única de 66.6%. El caso número 13 se encontraba embarazada y presentó una supresión del 60% que se consideró como suficiente en base a su estado de gravidez. Cinco pacientes no mostraron supresión con 8 mg de dexametasona. La supresión que estos presentaron tuvo una amplitud de variación de -34% a 32%. Dos de estos pacientes incluso mostraron elevación paradójica de los niveles de cortisol. A los 5 pacientes que no mostraron supresión les fue realizado muestreo de seno petroso corroborando con esto la localización hipofisaria del tumor productor de ACTH. El nivel promedio de ACTH fue de 33.7 pg/mL.

La RMN evidenció adenoma hipofisario en 15 de los 19 casos siendo 13 interpretados como microadenoma y 2 como macroadenoma (mayor a 10 mm). De los 19 pacientes sometidos a cirugía hipofisaria (Tabla I, Figura 3) actualmente se consideran a 8 como curados con una primera intervención quirúrgica (42.1%); 6 pacientes se consideran no curados (31.5%) y de estos últimos, tres (pacientes número 12, 13 y 14) presentaron disminución de los signos y síntomas (remisión de la hipertensión arterial sistémica, disminución de la obesidad y disminución en la coloración de estrías). En 3 pacientes (15.7%) no se contó con datos suficientes para la evaluación postquirúrgica pues una rechazó la

cirugía (paciente número 17) y dos fallecieron en el postoperatorio inmediato (pacientes número 15 y 16) . En dos pacientes (10.6%) se encontró remisión clínica de la enfermedad , sin embargo se encuentra pendiente su estudio bioquímico .

Se realizaron adenomectomías por vía transesfenoidal en los 19 pacientes (Figura 4) . En 9 de las intervenciones se refirió el hallazgo de tumor hipofisario durante la cirugía ( 3 de los curados , 4 de los no curados y los pacientes número 18 y 19 que están pendientes de evaluación bioquímica ) . En dos casos no se encontró tumoración (pacientes 4 y 13) y en los casos restantes no se menciona hallazgo transoperatorio.

Una paciente falleció por sepsis al octavo día postoperatorio (caso número 15) . Otra paciente ( caso número 16) falleció 19 días después de la cirugía complicada por traqueomalacia . De los seis pacientes no curados (Figura 4) , tres (casos número 9, 12 y 14) han sido operados en una sola ocasión y se encuentran pendientes de nueva intervención quirúrgica. Una paciente (caso número 10) fue sometida a segunda y tercera adenomectomía sin remisión de su cuadro clínico y ameritando realización de suprarrenalectomía bilateral mas radioterapia a hipófisis . Actualmente está curada . El caso número 11 se sometió a una segunda adenomectomía y persiste con actividad de la enfermedad . Está pendiente realizarle suprarrenalectomía bilateral .El caso número 13 fue diagnosticada con la enfermedad de Cushing durante el embarazo ; ameritó una segunda adenomectomía y por último suprarrenalectomía bilateral mas radioterapia , será enviada a radioterapia y actualmente se considera no curada .

De las complicaciones transquirúrgicas reportadas se menciona laceración de aracnoides en un caso (paciente 18) en tanto que de las complicaciones postquirúrgicas se refiere neumonía (paciente número 13) , neuroinfección y muerte (paciente número 15). Siempre se utilizó antibioticoterapia profiláctica a base de dicloxacilina y cloranfenicol.

La función hipofisaria posterior a la cirugía mostró -de un total de 16 pacientes analizados- dos con déficit de función tiroidea (uno pertenece al grupo de los "curados" y otro al grupo de los "no curados") , uno con hipogonadismo secundario (del grupo de los "curados") . Dos de los 8 pacientes que curaron (casos número 1 y 4) presentaron diabetes

insípida transitoria , 1 de los que se encuentran pendientes de estudio bioquímico y en 1 de los "no curados" (Tabla II). Estos dos últimos casos tuvieron deficiencia definitiva de hormona antidiurética (ADH) .

Los reportes transoperatorios mostraron adenoma hipofisario en 8 de 9 ocasiones (el paciente no. 5 tuvo hiperplasia no confirmada por el diagnóstico histopatológico ). Del resto no hay referencias en el expediente .

Ocho pacientes presentaron cuadro clínico sugestivo de hipocortisolismo (hipotensión arterial , náusea y vómito ). En estos pacientes se midió cortisol sérico en el momento en que se presentaron los síntomas sugestivos de insuficiencia suprarrenal . Sólo en cuatro de estos se corroboró niveles indetectables (menos de 3 ug/dL) de cortisol sérico . El resto fueron 3 no curados y 1 pendiente de estudio bioquímico . En los pacientes que no presentaron dichos síntomas (n = 11) , se midió cortisol sérico en días alternos durante los primeros 14 días del postoperatorio . Los 6 pacientes que actualmente se consideran no curados tuvieron niveles promedio de cortisol postquirúrgico inmediato de  $17.7 \pm 9.35$  ug/dL . Los ocho pacientes que actualmente se consideran "curados" tuvieron niveles promedio de cortisol sérico postquirúrgico inmediato de  $0.31 \pm 0.33$  ug/dL ( Figura 5 ) .

En los pacientes considerados "no curados" se determinó cortisol libre en orina de 24 horas en forma postoperatoria encontrándose en promedio de  $288 \pm 149$  ug/g de creatinina . Se realizó además prueba de supresión con 1 mg de dexametasona en tres de estos pacientes , ninguno de los cuales mostró supresión .

## VII. DISCUSIÓN.

El presente estudio describe las características clínicas y bioquímicas de 19 pacientes con enfermedad de Cushing durante un período comprendido de 1994 a 1998 . Encontramos un mayor número de casos del sexo femenino constituyendo el 84.3% vs un 15.7% para el sexo masculino . Dicha proporción ya había sido observada previamente :

insípida transitoria , 1 de los que se encuentran pendientes de estudio bioquímico y en 1 de los "no curados" (Tabla II). Estos dos últimos casos tuvieron deficiencia definitiva de hormona antidiurética (ADH) .

Los reportes transoperatorios mostraron adenoma hipofisario en 8 de 9 ocasiones (el paciente no. 5 tuvo hiperplasia no confirmada por el diagnóstico histopatológico ). Del resto no hay referencias en el expediente .

Ocho pacientes presentaron cuadro clínico sugestivo de hipocortisolismo (hipotensión arterial , náusea y vómito ). En estos pacientes se midió cortisol sérico en el momento en que se presentaron los síntomas sugestivos de insuficiencia suprarrenal . Sólo en cuatro de estos se corroboró niveles indetectables (menos de 3 ug/dL) de cortisol sérico . El resto fueron 3 no curados y 1 pendiente de estudio bioquímico . En los pacientes que no presentaron dichos síntomas (n = 11) , se midió cortisol sérico en días alternos durante los primeros 14 días del postoperatorio . Los 6 pacientes que actualmente se consideran no curados tuvieron niveles promedio de cortisol postquirúrgico inmediato de  $17.7 \pm 9.35$  ug/dL . Los ocho pacientes que actualmente se consideran "curados" tuvieron niveles promedio de cortisol sérico postquirúrgico inmediato de  $0.31 \pm 0.33$  ug/dL ( Figura 5 ) .

En los pacientes considerados "no curados" se determinó cortisol libre en orina de 24 horas en forma postoperatoria encontrándose en promedio de  $288 \pm 149$  ug/g de creatinina . Se realizó además prueba de supresión con 1 mg de dexametasona en tres de estos pacientes , ninguno de los cuales mostró supresión .

## VII. DISCUSIÓN.

El presente estudio describe las características clínicas y bioquímicas de 19 pacientes con enfermedad de Cushing durante un período comprendido de 1994 a 1998 . Encontramos un mayor número de casos del sexo femenino constituyendo el 84.3% vs un 15.7% para el sexo masculino . Dicha proporción ya había sido observada previamente :

actualmente se encuentra activa .Se sometió a adrenalectomía bilateral y será enviada a radioterapia .

La resonancia magnética nuclear es de gran valor en la localización prequirúrgica de los tumores .Se ha reportado que cuando las imágenes son negativas , el riesgo de falla se incrementa (18) .En este estudio no encontramos que la RMN fuera factor importante en el resultado de la cirugía .

Aunque el tratamiento quirúrgico es el de elección en la enfermedad de Cushing se ha documentado en la literatura mundial una tasa de fracasos del 30% al 60% de los casos , dependiendo de los criterios de evaluación postquirúrgica usados . Estas fallas han sido atribuidos a la presencia de microadenomas muy pequeños que no pueden ser encontrados , a errores diagnósticos o a macroadenomas invasivos que impiden la resección total por sus dimensiones. En nuestra serie y con los criterios de curación establecidos por Trainer el 42.1% de los pacientes sometidos a cirugía están curados.Habrà de hacerse un seguimiento a mayor plazo para establecer la tendencia definitiva al respecto.

Llama la atención también el hecho de que 3 de los 6 pacientes que actualmente se consideran no curados han presentado disminución e incluso remisión completa de los signos y síntomas de la enfermedad de Cushing . Son pacientes que actualmente se encuentran sin obesidad , sin estrías vinosas , sin alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos pero que tienen elevados niveles de cortisol libre en orina de 24 horas . Se encuentran pendientes de nueva intervención quirúrgica . Aunque a la luz de los conocimientos actuales lo esperado en estos pacientes es que posteriormente presenten recurrencia de los signos y síntomas de su enfermedad esto no podemos afirmarlo con toda certeza .

No se observó diferencia en la incidencia de déficit hormonal por grupo . En lo que respecta a la mortalidad , esta se observó en relación a complicaciones en el postoperatorio . No tenemos datos que nos permitan establecer si existió alguna diferencia entre estos pacientes y los que no fallecieron . La paciente

número 15 falleció por sepsis , tuvo el cortisol libre en orina de 24 horas más alto de todos los pacientes (1500 ug/g de creatinina) , su cortisol sérico fue de 10 ug/dL 24 horas después de la cirugía . Sin embargo no es posible descartar insuficiencia suprarrenal agregada ya que en presencia de un estado clínico como el que da la sepsis , un cortisol sérico de esta magnitud no está apropiadamente elevado.

El hallazgo más importante en este estudio es haber encontrado que los pacientes que actualmente se consideran curados tuvieron niveles indetectables de cortisol sérico en el postquirúrgico inmediato . Estos niveles séricos de cortisol fueron mucho más bajos que los niveles mostrados por el resto de los pacientes . Estos valores no muestran sobreposición con el grupo de los no curados . Este hallazgo viene a corroborar lo ya expresado por Trainer et al (16) en el sentido de que el cortisol indetectable en el postquirúrgico inmediato se correlaciona con curación de la enfermedad . Sin embargo , con el número de casos hasta ahora estudiados no podemos establecer de ninguna manera una asociación . Lo que sí es innegable es que se está advirtiendo una tendencia que amerita mayor estudio . Se requiere también un seguimiento de estos casos a un plazo mayor de tiempo que nos permita evaluar la importancia del cortisol sérico en el postoperatorio inmediato como factor pronóstico de curación de la enfermedad . Es sabido que el adenoma hipofisario productor de ACTH ocasiona incremento en los niveles de cortisol los cuales ejercen retroalimentación negativa sobre los corticotropos no tumorales . Esto puede explicar por qué es lógico encontrar niveles séricos indetectables una vez realizada la adenomectomía hipofisaria : los corticotropos restantes están suprimidos .

Sería conveniente el integrar al estudio de los pacientes con enfermedad de Cushing ya operados los otros dos aspectos bioquímicos que se han considerado para definir cura de la enfermedad : el cortisol libre en orina de 24 horas y la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona con el fin de evaluar también -en un estudio posterior- la importancia de estos como factor

Guillaume encontró un 72% de mujeres y un 28% de hombres con enfermedad de Cushing (10) mientras que Orth refiere porcentajes del 73 y 27 % respectivamente (8) .

Las principales manifestaciones clínicas motivo de consulta de nuestras pacientes fueron obesidad , hipertensión arterial sistémica , alteraciones menstruales y diabetes mellitus ; con un promedio de duración de los síntomas de  $3.2 \pm 1.5$  años .

En la actualidad se cuenta con gran diversidad de pruebas bioquímicas para establecer el diagnóstico de enfermedad de Cushing sin existir aún un consenso al respecto . En nuestro servicio hemos adoptado el abordaje diagnóstico descrito por Orth (4) en el que se propone la determinación de cortisol libre en orina de 24 horas para corroborar el hipercortisolismo . A este estudio le sigue la determinación de los niveles séricos de ACTH para documentar si se trata de síndrome de Cushing ACTH dependiente o independiente . Posteriormente propone la prueba de supresión con 8 mg de dexametasona . En nuestro servicio llevamos a cabo esta prueba de supresión con dosis única de 8 mg de dexametasona y utilizamos como criterio la supresión del 68% ó más con respecto a los niveles basales de cortisol . Con este punto de corte se ha documentado en la literatura mundial una sensibilidad de 71% para el diagnóstico de enfermedad de Cushing . La sensibilidad encontrada en nuestro servicio fue de 66.6% .Esta sensibilidad probablemente se acerque más a lo reportado conforme se incrementa el número de casos sometidos a estudio . En los 5 pacientes en los que no se encontró supresión con dexametasona , se demostró la fuente hipofisaria de ACTH mediante muestreo de seno petroso .

Aunque el diagnóstico de enfermedad de Cushing asociado al embarazo es raro, tenemos en nuestra serie un caso de estas características el cual se documentó durante el primer trimestre de gestación .Se han reportado casos similares en la literatura mundial los cuales apenas sobrepasan los 120 (19). Nuestra paciente fue intervenida mediante adenomectomía en la semana 39 y



pronóstico . Esto podría permitirnos evaluar si es posible conjuntar estos tres factores para poder definir un pronóstico de cura en cada caso y actuar en consecuencia.

## VIII. CONCLUSIONES.

La enfermedad de Cushing es una entidad con manifestaciones clínicas multisistémicas .El tratamiento de elección es mediante la cirugía hipofisaria para la extracción del tumor productor de ACTH .

Las evidencias obtenidas en el presente trabajo parecen sugerir el hecho de que los niveles de cortisol sérico indetectables en el postquirúrgico inmediato se asocian con mayor probabilidad a curación de la enfermedad . De confirmarse esto la determinación de los niveles de cortisol sérico en el postquirúrgico inmediato puede ser una forma de anticipar el éxito o fracaso de la cirugía .

Al presente trabajo deberá seguir otro estudio prospectivo que permita la confirmación de estos hallazgos. Se requiere un seguimiento a largo plazo que permita evaluar de manera más completa las características clínicas y bioquímicas de los pacientes operados por enfermedad de Cushing que puedan permitir una reintervención quirúrgica temprana en caso de presentar factores pronósticos que anticipen fracaso al tratamiento quirúrgico .

pronóstico . Esto podría permitirnos evaluar si es posible conjuntar estos tres factores para poder definir un pronóstico de cura en cada caso y actuar en consecuencia.

## VIII. CONCLUSIONES.

La enfermedad de Cushing es una entidad con manifestaciones clínicas multisistémicas .El tratamiento de elección es mediante la cirugía hipofisaria para la extracción del tumor productor de ACTH .

Las evidencias obtenidas en el presente trabajo parecen sugerir el hecho de que los niveles de cortisol sérico indetectables en el postquirúrgico inmediato se asocian con mayor probabilidad a curación de la enfermedad . De confirmarse esto la determinación de los niveles de cortisol sérico en el postquirúrgico inmediato puede ser una forma de anticipar el éxito o fracaso de la cirugía .

Al presente trabajo deberá seguir otro estudio prospectivo que permita la confirmación de estos hallazgos. Se requiere un seguimiento a largo plazo que permita evaluar de manera más completa las características clínicas y bioquímicas de los pacientes operados por enfermedad de Cushing que puedan permitir una reintervención quirúrgica temprana en caso de presentar factores pronósticos que anticipen fracaso al tratamiento quirúrgico .

**Tabla I. Características clínicas y bioquímicas postoperatorias de pacientes con enfermedad de Cushing.**

Paciente	Estado clínico (Sg y Ss)•	Estado bioquímico ••
1.	Remisión de Sg y Ss	Curada
2.	Remisión de Sg y Ss	Curada
3.	Remisión de Sg y Ss	Curada
4.	Remisión de Sg y Ss	Curada
5.	Remisión de Sg y Ss	Curado
6.	Remisión de Sg y Ss	Curada
7.	Remisión de Sg y Ss	Curado
8.	Remisión de Sg y Ss	Curada
9.	Persistencia de Sg y Ss	No curada
10.	Persistencia de Sg y Ss	No curada
11.	Persistencia de Sg y Ss	No curada
12.	Disminución de Sg y Ss	No curada
13.	Disminución de Sg y Ss	No curada
14.	Disminución de Sg y Ss	No curada
15.	---	Datos incompl.
16.	---	Datos incompl.
17.	---	Datos incompl.
18.	Remisión de Sg y Ss	Pendiente estudio
19.	Remisión de Sg y Ss	Pendiente estudio

• Sg y Ss : Signos y síntomas.

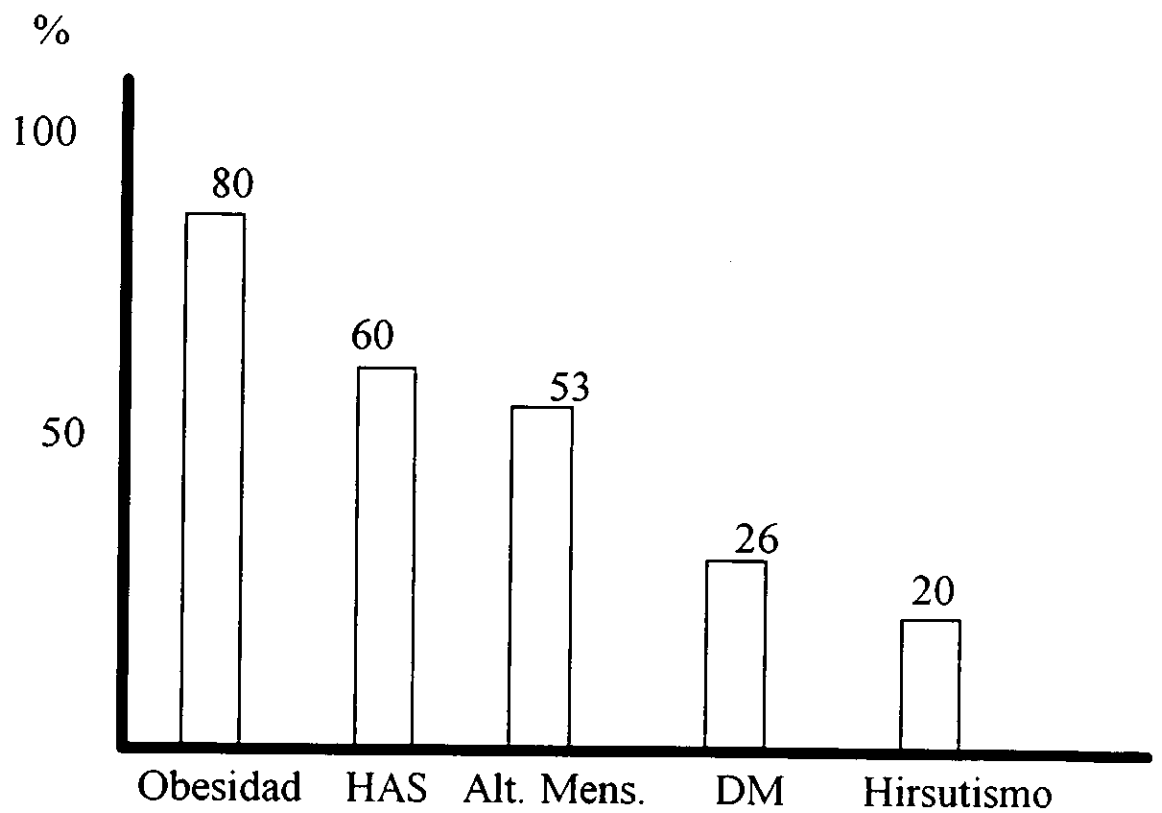
•• Curado si el cortisol postoperatorio es menor a 3 ug/dL.

**Tabla II . Función hipofisaria postquirúrgica de 16 pacientes con enfermedad de Cushing .**

Edo actual de la enfermedad	n	Hipotiroidismo n(%)	Hipogonadismo n(%)	Diabetes insípida n(%)
Curados	8	1 (12.5)	1 (12.5)	2 (25)
Pendientes de estudio	2	0	0	1 (50)
No curados	6	1 (12.5)	1 (12.5)	1 (16.6)

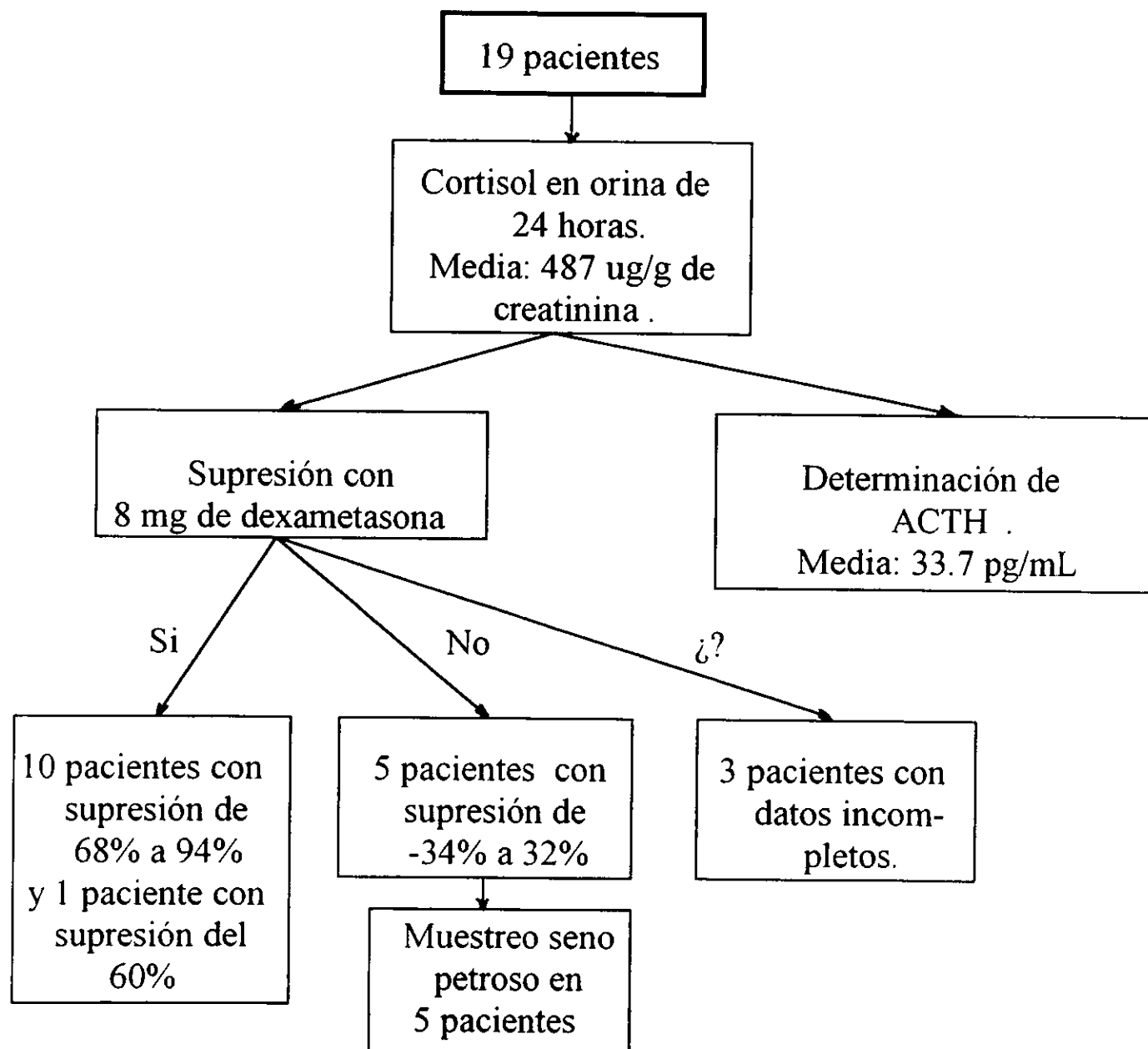
**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

**Figura 1. Características clínicas que son motivo de consulta en pacientes con enfermedad de Cushing.**

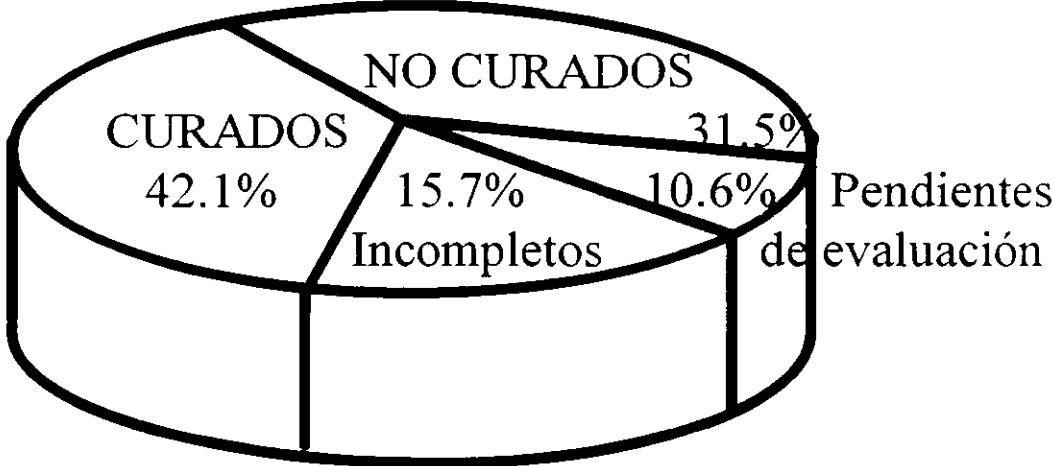


HAS: hipertensión arterial sistémica .  
Alt. Mens. : alteraciones menstruales .  
DM: diabetes mellitus .

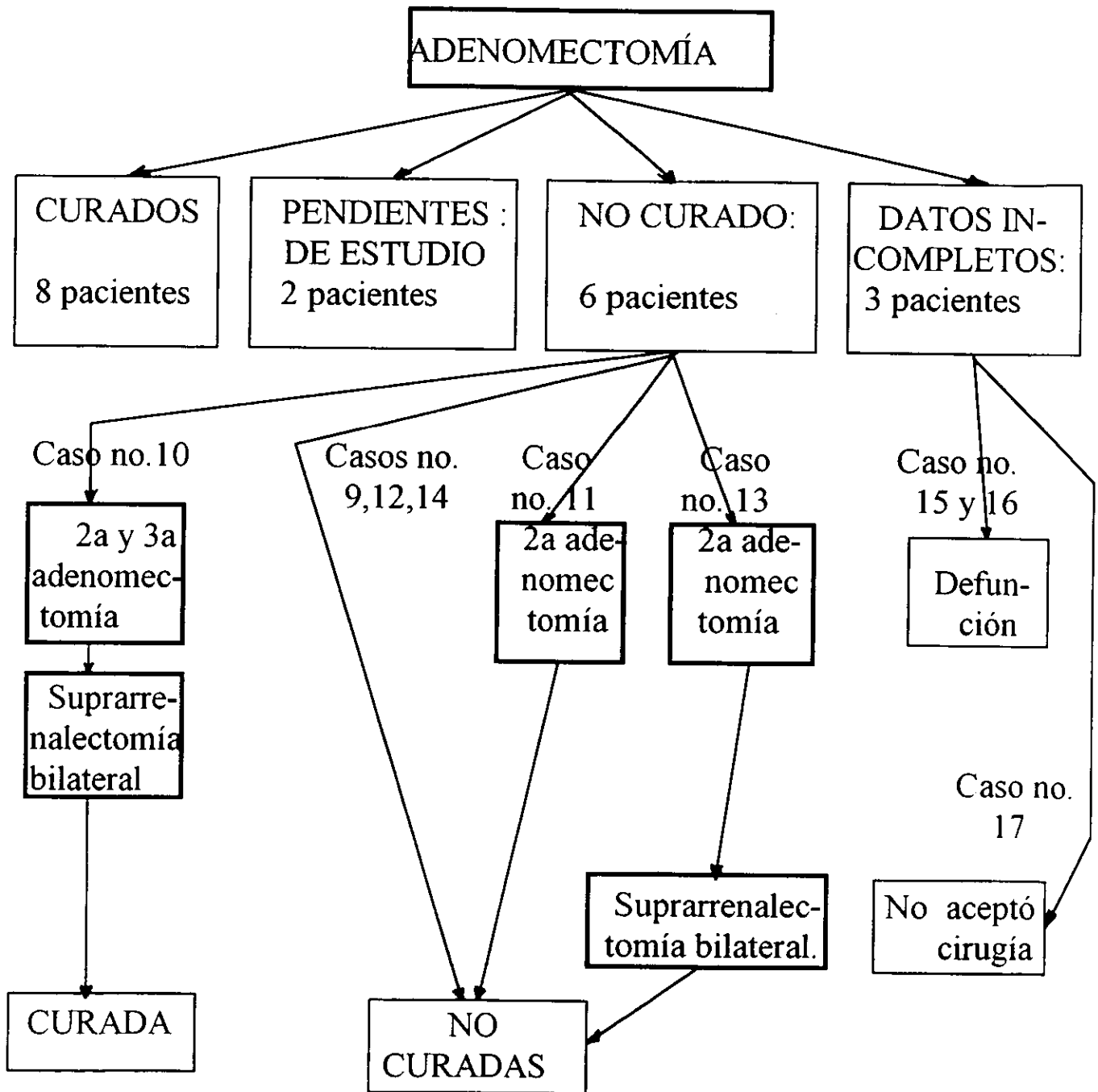
**Figura 2 . Características bioquímicas de los pacientes con enfermedad de Cushing antes del tratamiento quirúrgico .**



**Figura 3. Estado actual de los pacientes con enfermedad de Cushing tratados mediante cirugía hipofisaria .**

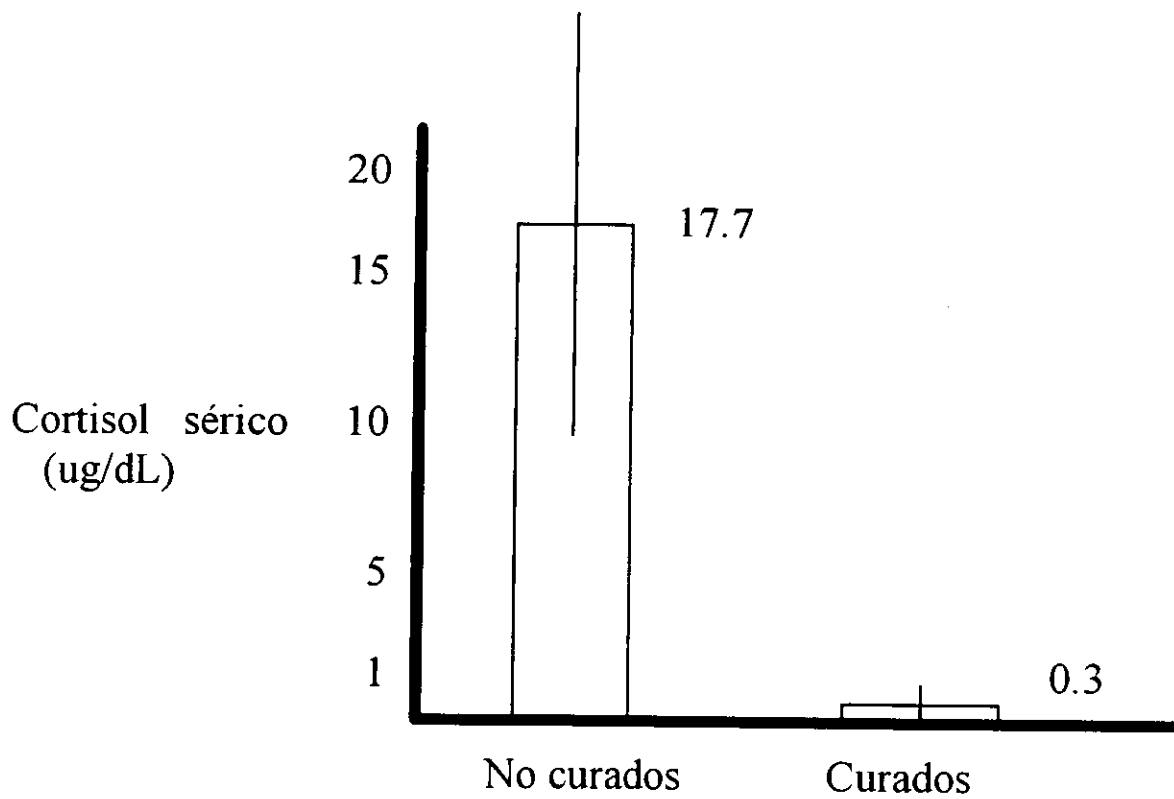


**Figura 4. Intervenciones quirúrgicas y estado actual de pacientes con enfermedad de Cushing .**





**Figura 5. Cortisol postquirúrgico inmediato en pacientes con enfermedad de Cushing sometidos a cirugía hipofisaria \* .**



\* Media  $\pm$  desviación estándar

## X. BIBLIOGRAFÍA.

1. **Cushing H.** The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Bull Johns Hopkins Hosp 1932 ; 50 : 137-95.
2. **Krieger DT.** Physiopathology of Cushing's disease. Endocr Rev 1983; 4:22.
3. **Dichek HL** , Nieman Lk , Oldfield EH et al . A comparison of the standard high dose dexamethasone supression test and the overnight 8-mg dexamethasone supression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's Syndrome . J Clin Endocrinol Metab . 1994 ; 78: 418-422 .
4. **Orth DN.** Cushing's Syndrome . N Engl J Med . 1995 ; 332(12):792-803.
5. **Miller-DL; Doppman-JL.** Petrosal sinus sampling: technique and rationale. Radiology. 1991 ; 178(1): 37-47 .
6. **Garcia-Rojas-JF; Mangas-Rojas-A; Barba-Chacon-A; Garcia-Osle-M; Zamora-Madaria-E** .Clinical remission in Cushing's disease through treatment with sodium valproate and bromocriptine .Rev-Clin-Esp. 1991 ; 188(1): 37-40
7. **Gonzalez-G; Arteaga-E; Rodriguez-JA; Lopez-JM; Michaud-P; Codner-E.** Cushing's syndrome: the diagnostic and treatment problems in 27 cases .Rev-Med-Chil. 1990 ; 118(9): 979-87.
8. **Orth DN , Liddle GW** . Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome . N Engl J Med .1971 ; 285 : 243-7 .

9. **Schteingart DE , Tsao HS , Taylor CI et al** . Sustained remission of Cushing's disease with mitotane and pituitary irradiation . *Ann Intern Med* . 1980 ; 92:613-9.
10. **Guilhaume B , Bertagna X , Thomsen M et al** . Transsphenoidal pituitary surgery for the treatment of Cushing's disease : results in 64 patients and long-term follow-up studies. *J Clin Endocrinol Metab* . 1988 ; 66: 1056-64.
11. **Burch WM**. A survey of results with transsphenoidal surgery in Cushing's disease . *New Engl J Med* . 1983 ; 308 : 103-4.
12. **Morán C, Flores M, Vázquez C, Zárate A, Loyo M y Kleriga E** . Problemas en el tratamiento de la enfermedad de Cushing . *Arch Invest Med* . 1985 ; 16:21.
13. **Pieters GF, Hermus AR, Meijer E, Smals AG y Kloppenborg** . Predictive factors for initial cure and relapse rate after pituitary surgery for Cushing's disease . *J Clin Endocrinol Metab* . 1989 ; 69:1122.
14. **Lindholm J**. Endocrine function in patients with Cushing's disease before and after treatment . *Clinical Endocrinology* . 1992;36:151-9.
15. **Burch WM**. Cushing's disease . *Archives of Internal Medicine*. 1985;145:1106-11.
16. **McCance DR, Gordon DS, Fannin TF et al** . Assessment of endocrine function after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clinical Endocrinology*. 1993 ;38:79-86 .
17. **Trainer PJ, Lawrie HS , Verhelst J et al** . Transsphenoidal resection in Cushing's disease : undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment . *Clinical Endocrinology* . 1993;38:73-8.

18. **McCance DR , Besser M y Atkinson AB** . Assesment of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease . *Clinical Endocrinology* 1996 ; 44 : 1-6 .

19. **Barrou-Z; Abecassis-JP; Guilhaume-B; Thomopoulos-P; Bertagna-X; Derome-P; Bonnin-A; Luton-JP** . Magnetic resonance imaging in Cushing disease. Prediction of surgical results. *Presse-Med.* 1997 ; 26(1): 7-11.

20. **Manzanares-JM; Martinez-de-Osaba-MJ; Halperin-I; Castelo-Branco-C; Millan-O; Vilardell-E.** Diagnosis of Cushing's disease in pregnancy. *Med-Clin-Barc.* 1995 ; 105(19): 744-7.

21. **Bachelot-I; Passagia-JG; Labat-Moleur-F; Bessou-P; Chabre-O; Martinie-M; Vivier-J; Vasdev-A.** Role of hormonal exploration in avoiding of the failures of anterior pituitary gland surgery in Cushing disease. *Ann-Endocrinol-Paris.* 1995; 56(6): 620-4