

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

**“Índices de remisión y recurrencia en pacientes con enfermedad de  
Cushing tratados en el Hospital de Especialidades del Centro  
Médico Nacional Siglo XXI”**

PROYECTO DE TESIS

QUE PARA OBTENER EL  
TITULO DE ESPECIALISTA EN

**ENDOCRINOLOGÍA**

P R E S E N T A

DR. EVERARDO FRANCISCO GONZÁLEZ DE LA CRUZ

TUTOR PRINCIPAL

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



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.

MEXICO, D. F. Febrero 2009.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

**“Índices de remisión y recurrencia en pacientes con enfermedad de Cushing  
tratados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo  
XXI”**

**Autor:**

**Dr. Everardo Francisco González de la Cruz**

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

**TUTOR PRINCIPAL**

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

Endocrinóloga. Hospital De Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto  
Mexicano del Seguro Social

“

---

**Dra. DIANA G. MENEZ DÍAZ**  
**JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI**

---

**Dr. MOISES MERCADO ATRI**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

---

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



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3601

FECHA **01/05/2008**

**Estimado Dr. (a).** ANA LAURA ESPINOZA DE LOS MONTEROS

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle que, el protocolo de investigación en salud presentado por usted, cuyo título es:

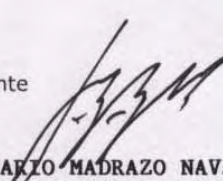
**Índices de remisión y recurrencia en pacientes con enfermedad de Cushing tratados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI" Índices de remisión y recurrencia en pacientes con enfermedad de Cushing tratados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI" Indices de remisión y recurrencia en pacientes con enfermedad de Cushing tratados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.**

fue sometido a consideración del Comité Local de Investigación en Salud, quien de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores consideraron que cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética médica y de investigación vigentes, por lo que el dictamen emitido fue de: **AUTORIZADO**.

Habiéndose asignado el siguiente número de registro institucional

No. de Registro
R-2008-3601-18

Atentamente

  
**Dr(a). MAXTO MADRAZO NAVARRO**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud Núm 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **Agradecimiento**

**A mi esposa e hija, fuente inagotable de inspiración y fuerza, por su amor y apoyo durante la residencia.**

**Quiero agradecer a mis maestros, pues me han ofrecido el mayor tesoro del hombre, su sabiduría. Gracias a ello, hoy entiendo lo maravilloso que significa ser endocrinólogo.**

**Un agradecimiento especial a mis maestros la Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros Sánchez y Dr. Ernesto Sosa Eroza, por su apoyo y enseñanza.**

**Gracias a dios por permitirme conocer a personas tan maravillosas, por disfrutar de su amistad, y haberme permitido alcanzar el sueño más grande que he tenido, ser endocrinólogo.**

## ÍNDICE

	<b>Página</b>
<b>1 Resumen</b>	<b>7</b>
<b>2 Introducción</b>	<b>8</b>
<b>3 Pregunta de investigación</b>	<b>12</b>
<b>4 Objetivos</b>	<b>13</b>
<b>5 Material y métodos</b>	<b>14</b>
<b>6 Resultados</b>	<b>18</b>
<b>7 Discusión</b>	<b>21</b>
<b>8 Bibliografía</b>	<b>24</b>
<b>9 Tablas y figuras</b>	<b>27</b>

## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

El tratamiento de elección de la enfermedad de Cushing es la cirugía con resección del tumor hipofisario productor de ACTH. Idealmente la resección completa de un adenoma del corticotropo logrará la curación de la enfermedad de Cushing, lo cual sin embargo no sucede en el 100% de los casos. Los criterios propuestos para definir remisión en la enfermedad de Cushing son muy variados y van desde únicamente la curación clínica del paciente, hasta la curación bioquímica. De hecho actualmente no existe un consenso acerca de cuál es la mejor prueba bioquímica para definir remisión después de tratamiento. Las distintas series han mostrado que la mejor prueba será aquella que refleje el menor número de recurrencia. Si bien se ha propuesto un nivel indetectable de cortisol como el mejor predictor de remisión, es posible no lograrlo debido a cierta producción autónoma de cortisol por las glándulas suprarrenales. Con base en lo anterior se sugirió un nivel de cortisol menos estricto (cortisol sérico igual o menor de 5 ug/dl) como criterio de remisión de la enfermedad de Cushing. En nuestro país no existe información sobre los índices de remisión y recurrencia utilizando este criterio de remisión en pacientes con enfermedad de Cushing que han sido tratados con cirugía de Hipófisis.

### OBJETIVO

Describir la proporción de pacientes con enfermedad de Cushing que han sido tratados con cirugía de hipófisis en nuestro hospital, que presentaron remisión clínica y bioquímica y en cuanto de ellos ha habido recurrencia de la enfermedad.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionarán a los pacientes con enfermedad de Cushing que hayan sido estudiados en el servicio de Endocrinología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y que tengan por lo menos un año de haber sido tratados con cirugía de Hipófisis. Se revisarán los expedientes a partir de los cuales se obtendrán los datos antropométricos, clínicos y hormonales tanto basales como posteriores a la cirugía de hipófisis documentando aquellos cambios clínicos y bioquímicos que se haya presentado después del tratamiento. Se analizarán los datos para determinar índices de remisión y recurrencia de la enfermedad de Cushing empleando el criterio de cortisol sérico igual o menor de 5 ug/dl.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión acorde a la distribución de las variables.

**RESULTADOS:** El género femenino representó 89.1% de los casos, con un promedio de edad de 34 años, con una media de seguimiento de 6.5 años. La tasa de remisión con la primera cirugía fue del 43.4%, con una tasa de recurrencia del 25.9%. La curación obtenida con segunda y tercera cirugías de hipófisis mostró tasas de curación de tan sólo el 21 y 20% respectivamente. Los niveles de cortisol sérico postquirúrgico fueron más bajos en los pacientes curados permanentemente después de la primera cirugía vs los curados que recurrieron, pero sin diferencia significativa estadísticamente ( $p = 0.683$ ). La tasa de complicaciones postquirúrgicas se reportó en el 39.1%, mientras que la diabetes insípida transitoria constituyó el déficit hormonal más frecuente (19.5%).

**CONCLUSIÓN:** La cirugía hipofisaria transesfenoidal es el tratamiento primario de elección de la enfermedad de Cushing sin embargo en nuestra experiencia, es posible observar tasas de recurrencia hasta en una cuarta parte de los pacientes considerados inicialmente curados, lo que indica la necesidad de seguimiento a largo plazo. En nuestro estudio, la presencia de hipocortisolismo postquirúrgico constituyó un indicador importante de remisión a largo plazo.



## INTRODUCCIÓN

El término síndrome de Cushing o hipercortisolismo se refiere a un grupo de síntomas y signos que resultan de la exposición crónica a glucocorticoides, independientemente de su origen (exógeno, hipofisario, ectópico o suprarrenal)<sup>1,2</sup>. El hipercortisolismo ocasiona un incremento significativo de la morbilidad, dada por la aparición de complicaciones metabólicas, cardiovasculares, infecciosas y trombóticas, con un pronóstico fatal cuando no se trata.<sup>1,2</sup>

La incidencia de este trastorno, el cual es más común en mujeres, es de 0.7-2.4 por millón/año<sup>3</sup>. Sin embargo estudios recientes en pacientes con diabetes mellitus, especialmente con obesidad e hipertensión, sugieren que el síndrome de Cushing es más común con una prevalencia del 2-5%<sup>3</sup>.

La causa más común de este espectro de manifestaciones es por mucho, la administración exógena de glucocorticoides en forma de distintas preparaciones orales, tópicas, inyectables, etc. El síndrome de Cushing endógeno es menos frecuente y se debe a un exceso en la producción de cortisol, como resultado de un tumor productor de ACTH, el cual puede ser de origen hipofisario (70% -80% de los casos), o ectópico (15%) usualmente derivado de un tumor carcinoide o de carcinoma de células pequeñas de pulmón; o por lesiones suprarrenales productoras de cortisol (adenoma, carcinoma o hiperplasia)<sup>1,2,3</sup>.

Se habla de enfermedad de Cushing cuando el origen del hipercortisolismo endógeno es debido a un exceso de producción de ACTH de origen tumoral hipofisario. Hasta un 85% de los casos de enfermedad de Cushing se origina por microadenomas hipofisarios, que son tumores que miden menos de 1 cm al momento del diagnóstico.

### Tratamiento de la enfermedad de Cushing

El tratamiento de elección de la enfermedad de Cushing es la cirugía de hipófisis con resección del tumor productor de ACTH. Idealmente la resección completa de un adenoma del corticotropo logrará la curación de la enfermedad de Cushing, lo cual sin embargo no sucede en el 100% de los casos, siendo necesario en ocasiones realizar reintervención quirúrgica, suprarrenalectomía o radioterapia.<sup>5</sup> Los índices de curación reportados después de cirugía son muy variables y van del 20 al 90%.<sup>6</sup> Esta variabilidad se debe por un lado a que la experiencia de los neurocirujanos en cada centro es diferente, así como al hecho de que no exista uniformidad en el criterio bioquímico utilizado para definir curación.<sup>5,6</sup>

Trainer et al, reporta un índice de remisión del 67% en su serie de 41 pacientes, utilizando como criterio de remisión la obtención de cortisol indetectable (cortisol sérico menor de 1.8 ug/dl) evaluado en el primer día del postoperatorio.<sup>7</sup>

Por su parte McCance et al, reporta un índice de remisión del 46% en su serie de 41 pacientes con una media de seguimiento 59 meses, utilizando como criterio de remisión un cortisol sérico matutino menor de 19.9 ug/dl, cortisol menor de 2.1 ug/dl con la prueba de supresión con dexametasona (2 mg) y cortisol en orina de 24 hrs de menor de 1.8 ug/dl, evaluado entre el día 1-12 postoperatorio.<sup>8,9</sup>

Series recientes como la de Hammer et al, reportan tasas de remisión de 82% utilizando como criterio de remisión cortisol sérico igual o menor de 5 ug/dl evaluado la primera semana posterior a cirugía<sup>10</sup>. Rollin et al, con el mismo criterio de remisión reporta un índice de remisión de 88% evaluado durante los primeros 12 días del postoperatorio.<sup>11</sup>

#### Criterios para definir curación en la enfermedad de Cushing

Los criterios propuestos para definir remisión en la enfermedad de Cushing son muy variados y van desde únicamente la curación clínica del paciente, hasta la curación bioquímica. Actualmente sabemos que el mejor criterio bioquímico para definir curación será aquel que asegure el menor número de recurrencias de la enfermedad,<sup>4,12,13</sup>. Es claro que la normalización de la secreción de cortisol después de cirugía llevará inicialmente a una regresión de los datos clínicos del síndrome de Cushing, pero con un mayor número de recurrencias que las observadas en pacientes que tienen hipocortisolismo postoperatorio, de ahí que los criterios bioquímicos de curación actualmente utilizados sean cada vez más estrictos.<sup>12,13,14</sup>. El hipocortisolismo ocurrirá con la resección completa del adenoma hipofisario productor de ACTH, debido a la supresión de los corticotropos no tumorales<sup>15</sup>. Sin embargo aun cuando en series como la de Trainer et al, se reporta que no existe recurrencia para pacientes con nivel de cortisol sérico indetectable (cortisol

menor de 1.8 ug/dl), estudios actuales sugieren recurrencias a pesar de cumplir con criterios de remisión<sup>7, 10, 11</sup>.

Bochicchio et al, reporta una tasa de recurrencia del 13% durante el seguimiento de 668 pacientes, con un índice de curación del 76%, utilizando como criterio de remisión la supresión normal durante la prueba de supresión de dexametasona a dosis baja, durante los primeros 6 meses posterior a la cirugía.<sup>16</sup>

Hammer et al, reporta índices de recurrencia del 9% en su serie de 289 pacientes seguidos durante 133 meses, utilizando como criterio de remisión cortisol sérico igual o menor de 5 ug/dl evaluado la primera semana posterior a cirugía.<sup>10</sup>

En forma similar Rollin et al, reporta tasa de recurrencia de 5% en su serie de 48 pacientes con una media de seguimiento de 58 meses.<sup>11</sup>

Por otro lado, Esposito et al, proponen como criterio de remisión un nivel de cortisol sérico igual o menor de 5 ug/dl evaluado el día 1-2 postoperatorio. En este estudio los autores comentan una posible producción residual de cortisol aún a pesar de la resección completa del tumor hipofisario, como resultado de la actividad de las glándulas suprarrenales hiperplásicas.<sup>15</sup>

Recientemente Chirac et al, reportaron una tasa de recurrencia del 0.5, 6.7, 10.8 y 25.5%; a los 1, 2, 3 y 5 años de seguimiento respectivamente, utilizando como criterio de curación cortisol sérico igual o menor de 2 ug/dl.

En nuestro centro de trabajo se estudia un gran número de pacientes con enfermedad de Cushing, sin embargo no existen descripciones previas de la proporción de pacientes que como resultado de la cirugía de hipófisis han presentado remisión y probable recaída de esta enfermedad. En el presente estudio se pretende por lo tanto hacer un análisis de estos índices

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

1.- ¿En que proporción de pacientes con enfermedad de Cushing, que fueron tratados con cirugía hipofisaria en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante los años 1989-2008, se observó remisión clínica y bioquímica de la enfermedad y que proporción de ellos presentaron recurrencias?

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La cirugía de hipófisis constituye el tratamiento de elección de la enfermedad de Cushing, de hecho es la única opción que ofrece la posibilidad de remisión de la enfermedad, sin embargo no existe un consenso acerca de cual es la mejor prueba bioquímica para definir remisión después de este tratamiento. Las distintas series han mostrado que la mejor prueba será aquella que refleje el menor número de recurrencias. Si bien se ha propuesto como criterio de curación postquirúrgica el obtener de forma inmediata un nivel indetectable de cortisol, es posible no lograrlo debido a cierta producción residual por las glándulas suprarrenales. Con base en lo anterior se ha sugerido un nivel de cortisol menos estricto (cortisol sérico igual o menor de 5 ug/dl) como criterio de remisión de la enfermedad de Cushing. En nuestro país no existe información sobre los índices de curación y recurrencia utilizando este criterio de remisión en pacientes con enfermedad de Cushing que han sido tratados con cirugía de hipófisis.

## **JUSTIFICACIÓN**

Dado que los índices de remisión y recurrencia reportados en diferentes series de pacientes con enfermedad de Cushing son muy variados, es necesario conocer la frecuencia con que éstos se presentan en el grupo de pacientes de nuestro hospital. Por otro lado, es necesario conocer si el criterio de curación utilizado en nuestro grupo de pacientes se relaciona con los índices de recaída en estos pacientes, ahí que sea necesario también analizarlos.

## **OBJETIVO GENERAL**

- Describir la proporción de pacientes con enfermedad de Cushing que han sido tratados con cirugía de hipófisis en nuestro hospital y que presentaron remisión clínica y bioquímica, y en cuantos de ellos ha habido recurrencia de la enfermedad.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Describir la proporción de pacientes con enfermedad de Cushing que como resultado de la cirugía de hipófisis presentaron regresión o mejoría de los datos clínicos de esta enfermedad.
- Describir la proporción de pacientes que presentaron hipocortisolismo como resultado de la cirugía de hipófisis.
- Describir la proporción de pacientes que presentaron reactivación clínica y bioquímica de la enfermedad de Cushing.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **DISEÑO**

- Estudio transversal descriptivo

### **UNIVERSO**

- Pacientes con enfermedad de Cushing derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.

### **POBLACIÓN DE TRABAJO**

- Pacientes con enfermedad de Cushing atendidos en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

- Debido a que no existe un consenso sobre los índices de remisión, no tuvimos datos suficientes para realizar el cálculo del tamaño de muestra. Considerándose nuestro estudio como piloto.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes de ambos sexos con enfermedad de Cushing que fueron tratados con cirugía de hipófisis.
- Paciente con enfermedad de Cushing que tuvieron por lo menos un año de seguimiento en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Pacientes que tuvieron Consentimiento Informado

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que recibieron radioterapia antes de la intervención quirúrgica.
- Pacientes con tratamiento médico.

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes cuyos expedientes no tuvieron información necesaria para la recolección de datos.

## **VARIABLES DEL ESTUDIO**

### **1. Remisión de la enfermedad de Cushing**

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal dicotómica.



- Unidad de medición: Presente o ausente
- Definición conceptual: Regresión o mejoría del cuadro clínico de la enfermedad además de la evidencia de hipocortisolismo postoperatorio.
- Definición operacional: Se consideró presente si se encontró regresión o mejoría de hipertensión arterial, obesidad, diabetes mellitus etc., además de tener un nivel de cortisol sérico menor de 5µg/dl medido después de la cirugía.

## 2. Recurrencia de la enfermedad de Cushing

- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal dicotómica
- Unidad de medición: Presente o ausente
- Definición conceptual: Reaparición de datos clínicos y bioquímicos de enfermedad de Cushing.
- Definición operacional: Reaparición de estrías violáceas mayores de 1 cm, obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, además de cortisol en orina de 24 hrs mayor de 100µg, así como ausencia de supresión de cortisol a menos de 1.8µg/dl.

## **PROCEDIMIENTO**

Se seleccionaron a los pacientes con enfermedad de Cushing que fueron estudiados en el servicio de endocrinología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y que tuvieron por lo menos seis meses de haber sido tratados con cirugía de hipófisis.

Se revisaron los expedientes a partir de los cuales se obtuvieron los datos antropométricos, clínicos y hormonales tanto basales como después de la cirugía de hipófisis documentando aquellos cambios clínicos y bioquímicos que se presentaron después del tratamiento.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se utilizó prueba de kruskal Wallis y U Mann Whitney para establecer diferencias entre 2 muestras independientes.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

El presente estudio formó parte de la evaluación postoperatoria integral de los pacientes con enfermedad de Cushing que fueron estudiados en nuestro servicio, de tal forma que se consideró un estudio sin riesgo para el paciente.

## **RECURSOS**

Los principales recursos humanos para este trabajo fueron, el investigador principal, asesor y colaboradores. Los recursos materiales fueron los recursos con que cuenta el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## RESULTADOS

Se realizó el análisis de 49 pacientes diagnosticados y tratados por enfermedad de Cushing en el servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI en el periodo comprendido de 1989-2008. Tres pacientes se eliminaron por no contar con información completa.

De los 46 pacientes incluidos en nuestra serie, 41 fueron mujeres (89.1% de los casos) y 5 fueron hombres (10.9% de los casos). El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de  $34 \pm 11.29$  años, con un rango de 11 a 68 años. La resonancia magnética hipofisaria mostró microadenoma en el 73.2% de los casos, macroadenoma en el 17.1% y no se visualizó tumor en el 9.8% de los casos.

El tiempo promedio de seguimiento fue de  $6.5 \pm 5.1$  años, con un rango de 0.5 a 19 años. Tabla 1

Todos los pacientes fueron sometidos a cirugía de hipófisis por vía sublabial transesfenoidal. Catorce de los 46 pacientes requirieron además de una segunda cirugía por persistir activos y 5 de ellos fueron sometidos a tercera cirugía de hipófisis.

Del total de pacientes, 8 casos fueron operados en alguna ocasión fuera del Instituto Mexicano del Seguro Social, 3 casos en la única cirugía realizada, mientras que los 5 restantes en la primera cirugía.

Como resultados de la primera cirugía de hipófisis, 27 pacientes lograron curación (58.6%) mientras que 19 permanecieron activos (41.3%). De los 27 pacientes inicialmente curados, 7 tuvieron recurrencia de la enfermedad en el seguimiento a largo plazo, 6 de los cuales fueron sometidos a segunda cirugía de hipófisis, y el otro recibió radioterapia con lo

que actualmente se mantiene inactivo. Los restantes 20 pacientes se mantienen con enfermedad inactiva hasta el momento actual. Figura 1

De los 19 pacientes que permanecieron activos después de la primera cirugía, 13 (68.4%) fueron sometidos a segunda cirugía de hipófisis, 2 pacientes (10.5%) a suprarrenalectomía y en los 4 restantes, la enfermedad se encuentra activa y aún está por definirse el tratamiento. Figura 1

En total 19 pacientes fueron sometidos segunda cirugía hipofisaria, 13 de ellos por persistencia de la enfermedad y 6 por recurrencia después de la primera cirugía. Como resultado de la segunda cirugía, sólo 4 pacientes (21%) lograron curación, mientras que los 15 pacientes restantes (78.9%) se mantuvieron con enfermedad activa. Siete de estos fueron sometidos a suprarrenalectomía (uno de ellos además recibió radioterapia de hipófisis). En 1 caso se realizó radioterapia, con lo que se logró curación y se mantiene inactiva. Cinco pacientes fueron sometidos a tercera cirugía de hipófisis. Existen 2 casos que se mantiene con enfermedad activa en quienes está por definirse el tratamiento. Figura 1

De los 5 pacientes operados de hipófisis en 3 ocasiones, sólo 1 (20%) logró curación, los 4 restantes se mantuvieron con enfermedad activa, en 3 de ellos se realizó suprarrenalectomía y en el otro, está por definirse tratamiento. Figura 1

La tasa de remisión después de la primera cirugía de hipófisis en los 46 pacientes fue del 43.4%, con una tasa de recurrencia del 25.9%. Al comparar el nivel de cortisol postoperatorio de los pacientes permanentemente curados (n=20) vs el de los pacientes que recurrieron (n= 7), este fue menor en el de los curados ( $1.63 \pm 2.14$  vs  $2.77 \pm 2.29$ ) sin embargo sin diferencia estadísticamente significativa. Por otro lado si existió diferencia

estadísticamente significativa al comparar el cortisol postoperatorio de los pacientes activos vs los que recurrieron ( $p < 0.005$ ) y el de los pacientes activos vs los curados ( $p < 0.0001$ ). El momento en el que se identificó el hipocortisolismo fue de  $6.0 \pm 4.3$  días con un rango de 2 a 22 vs  $10.1 \pm 9.7$  días con un rango de 2 a 30. Tabla 2

La tasa de remisión después de la segunda cirugía de hipófisis fue del 21% y del 20% después de la tercera cirugía. Tabla 3

El estado bioquímico actual de los pacientes independiente del tratamiento utilizado mostró que 38 (82% de los casos) se encuentran con enfermedad inactiva, y 8 (17.4%), tienen enfermedad activa. Tabla 4. Desde el punto de vista clínico, el 95% de los pacientes tiene una mejoría notable, en tanto que el 5.0% restante tiene un estado clínico prácticamente similar que al inicio de su evaluación. Tabla 4

En 39.1% de los casos se presentaron complicaciones por cirugía de hipófisis de las cuales, la fístula de líquido cefalorraquídeo y el desgarro de aracnoides, fueron las más frecuentes, con una tasa del 13 y 10.8%, respectivamente. Tabla 5.

En relación a la función hipofisaria después de la cirugía, la diabetes insípida transitoria, representó el déficit hormonal más frecuente, con una tasa del 19.5%. Le siguieron en frecuencia hipotiroidismo e hipogonadismo. Sin embargo se documentaron 2 o más déficit hormonales en 17.3% de los pacientes. Tabla 6

## Discusión

La enfermedad de Cushing es una patología poco frecuente, sin embargo debido a que nuestro hospital constituye un centro de referencia para dichos pacientes, pudimos realizar el estudio en un gran número de ellos. Por otro lado, el seguimiento sistematizado de los pacientes en nuestro Servicio, permitió además realizar un análisis a largo plazo, del estado postoperatorio. Las características generales de éstos, tales como la edad, sexo y tamaño del tumor, fueron similares a lo descrito en la literatura.

El tratamiento primario de elección en la enfermedad de Cushing es la resección quirúrgica del tumor hipofisiario. Con la información obtenida de nuestro estudio pudimos observar que en el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI, se logró una remisión de la enfermedad después de este tratamiento en aproximadamente el 40% de los casos. El resto de los pacientes fueron sometidos a segunda o tercera cirugía hipofisaria, y debido a las bajas tasas de curación observadas después de estas reintervenciones fue necesario en algunos de ellos realizar suprarrenalectomía o radioterapia para lograr la remisión.

Los índices de remisión reportados en la literatura después de la primera cirugía de hipófisis son muy variados y van del 42 al 86%<sup>18</sup>, por lo que podemos considerar que los resultados observados en nuestra serie fueron cercanos a los de algunos de estos estudios. Sin embargo, en lo que respecta a la reintervención quirúrgica, a diferencia de lo reportado por algunos autores respecto a las tasas de remisión que van del 60 al 70% de los casos<sup>19</sup>, en nuestro estudio éstas fueron mucho menores. Lo anterior puede ser

atribuido al tiempo que transcurrió entre la primera y segunda cirugías en los pacientes tratados en nuestro hospital, que fue en promedio de 3.7 años (de 0.5 a 16 años), mientras en aquellas series en las que se reportan mayores tasas de remisión, el tiempo entre la primera y segunda cirugías fue menor o igual a 6 semanas <sup>19</sup>.

El seguimiento a largo plazo de nuestros pacientes permitió identificar recurrencia en 7 de 27 inicialmente considerados como curados. De acuerdo a lo descrito en la literatura, el mejor predictor de remisión a largo plazo, de la enfermedad de Cushing tratada con cirugía de hipófisis, será la presencia de hipocortisolismo en el postoperatorio. El análisis del cortisol postoperatorio en nuestros pacientes mostró niveles más bajos en aquellos curados permanentemente después de la primera cirugía, comparado con el de los curados pero que recurrieron, sin embargo es importante mencionar que existió sobreposición del nivel de esta hormona entre ambos grupos. El tiempo en el que se identificó el hipocortisolismo fue también menor en los pacientes curados. El análisis estadístico sin embargo, mostró una diferencia significativa únicamente al comparar el nivel de cortisol postoperatorio de los pacientes curados vs el de los activos y al comparar el de los curados que recurrieron vs el de los activos, pero no así el de los curados permanentemente vs el de aquellos que recurrieron.

El estado bioquímico actual en nuestros pacientes, independientemente del (de los) tratamiento(s) utilizado(s) mostró que el 82% se encuentra con enfermedad inactiva, mientras que en el 17.4% está activa. Sin embargo esta tasa del 82% se alcanzó con el empleo de tratamientos secundarios, de hecho 12 de los 46 pacientes han sido sometidos a suprarrenalectomía y 8 recibieron radioterapia.

La cirugía transesfenoidal de hipófisis es actualmente considerada un procedimiento seguro y efectivo para el tratamiento de la enfermedad de Cushing. En nuestra serie ocurrieron complicaciones postquirúrgicas en 39.1% de los casos (como resultado de la primera, segunda y tercera cirugías de hipófisis). La fístula de líquido cefalorraquídeo (LCR) y el desgarro de aracnoides fueron las complicaciones más frecuentes, en forma similar a los reportado por Atkinson et al<sup>18</sup>. En cuya serie se reportó a la fístula de LCR como la complicación más frecuente.

En cuanto a la evaluación de la función hipofisaria después de cirugía , la diabetes insípida transitoria fue el déficit hormonal más frecuente, presente en el 19.5% de los pacientes. Estos datos son similares a los del estudio de Atkinson et al.<sup>18</sup> en el cual la diabetes insípida transitoria ocurrió en 40% de los pacientes y sólo 9% necesitó tratamiento permanente. El seguimiento a largo plazo en nuestro estudio mostró deficiencia de otros ejes, incluidos tirotrópo y gonadotrópo.

En conclusión, la cirugía hipofisaria transesfenoidal es el tratamiento primario de elección de la enfermedad de Cushing sin embargo en nuestra experiencia , es posible observar tasas de recurrencia hasta en una cuarta parte de los pacientes considerados inicialmente curados, lo que indica la necesidad de seguimiento a largo plazo. En nuestro estudio, la presencia de hipocortisolismo postquirúrgico constituyó un indicador importante de remisión a largo plazo.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Mercado M, Espinosa de los Monteros A. Síndrome de Cushing. Desafíos diagnósticos y terapéuticos. *Gac Med Mex* 2000; 136:123-138.
2. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 85: 5593.
3. Pivonello R, De Martino M, De Leo M. et al. Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37: 135-139
4. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, et al. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367: 1605-17
5. Newell P. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: defining cure and following outcome. *Clinical Endocrinology* 2002; 56: 19-21
6. Oldfield E. Cushing disease. *J Neurosurg* 2003; 98: 948-951
7. Trainer PJ, Lawrie HS, Verhelst JA et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clinical Endocrinol* 1993; 38: 73-78
8. McCance DR, Gordon DS, Fannin T, Haden DR, Kennedy L, Sheridan B, Atkinson AB. Assessment of endocrine function after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clinical Endocrinology* 1993; 38 : 79-86.
9. McCance D, Besser M, Atkinson B. Assessment of cure after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Clinical Endocrinology* 1996; 44: 1-6
10. Hammer GD, Tyrrell JB, Lamborn KR et al. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: initial outcome and long term results. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 6348-57

11. Rollin GAFS, Ferreira NP, Junges M, et al. Dynamics of serum cortisol level after transsphenoidal surgery in a cohort of patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1131-39.
12. Espinosa de los Monteros-Sánchez AL, Valdivia-López J, Mendoza-Zubieta V, et al. Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2007; 15, Supl.2:S3-S12
13. Nieman L, Ilias I. Evaluation and treatment of Cushing's syndrome. *The American Journal of Medicine* 2005; 118:1340-1346.
14. Mullan K, Atkinson B. Endocrine Clinical Update: Where are we in the therapeutic management of pituitary-dependent hypercortisolism. *Clinical Endocrinology* 2008; 68:327-337
15. Esposito F, Dusick J, Cohan P, Moftakhar P, et al., Early Morning Cortisol level as a Predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Endocrinol Metab* 2006; 91: 7-13
16. Bochicchio D, Losa M, Buchfelder M. Factors Influencing the immediate and late outcome of Cushing's disease treated by transsphenoidal surgery; a retrospective study by the European Cushing's disease Survey Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3114-3120.
17. Chirag G, Prevedello D, Lad S, et al, Late Recurrences of Cushing's Disease After Initial Successful Transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 358-362
18. Atkinson B, Kennedy A, Wiggam I, McCance D, Sheridan B. Long Term Remission Rates After Pituitary Surgery for Cushing's Disease: the need for long term surveillance. *Clinical Endocrinology* 2005 ; 63 (85): 549-559

19. Liu K, Fleseriu M, Delashaw J, et al. Treatment options for Cushing's disease after unsuccessful transsphenoidal surgery. *Neurosurg Focus* 2007; 23 (3): 8

**Tabla 1. Características generales de 46 pacientes con enfermedad de Cushing**

<b>Característica</b>	
<b>Género: mujer/hombre</b>	<b>41 / 5</b>
<b>Edad (años)</b>	<b>34± 11.29</b>
<b>Tiempo de seguimiento ( años)</b>	<b>6.5± 5.1</b>
<b>Resonancia magnética</b>	
<b>Microadenoma</b>	<b>30 (73.2%)</b>
<b>Macroadenoma</b>	<b>7 (17.1%)</b>
<b>No se visualiza</b>	<b>4 (9.8%)</b>

**Tabla 2. Comparación del nivel de cortisol sérico medido después de la primera cirugía de hipófisis en 46 pacientes con enfermedad de Cushing.**

	<b>Curados siempre n=20</b>	<b>Curados que recurrieron n= 7</b>	<b>Activos n=9</b>
<b>Cortisol (µg/dl)</b>	<b>1.63 ± 2.14 <sup>a</sup> ( 0.0 – 9.6)</b>	<b>2.77± 2.29 <sup>b</sup> ( 0.7- 5.0)</b>	<b>13.2± 7.0 <sup>c</sup> (5.9 – 30)</b>
<b>Tiempo (días)</b>	<b>6.0 ± 4.3 (2 – 22)</b>	<b>10.1± 9.7 (2 -30)</b>	

**a vs b vs c , p <0.001**

**a vs b , p 0.683**

**a vs c , p < 0.0001**

**b vs c , p < 0.005**

**Tabla 3. Resultados de la cirugía hipofisaria**

<b>Estado bioquímico actual</b>	<b>Primera cirugía n=46</b>	<b>Segunda cirugía n=19</b>	<b>Tercera cirugía n=5</b>
<b>Activo</b>	<b>26 (56.2 %)</b>	<b>15 (78.9%)</b>	<b>4 (80%)</b>
<b>Inactivo</b>	<b>20 (43.4 %)</b>	<b>4 (21%)</b>	<b>1 (20%)</b>

**Tabla 4. Estado clínico y bioquímico actual independiente del tratamiento utilizado**

<b>Estado actual</b>	<b>Número de pacientes (%)</b>
<i>Estado bioquímico</i>	
<b>Activo</b>	<b>38 (82.6%)</b>
<b>Inactivo</b>	<b>8 (17.4%)</b>
<i>Estado Clínico</i>	
<b>Mejorado</b>	<b>39 (95.1%)</b>
<b>Igual</b>	<b>2 (4.9%)</b>
<b>No hay datos</b>	<b>5 ( 10.8%)</b>

**Tabla 5. Complicaciones postquirúrgicas después de primera, segunda y tercera Cirugía**

<b>Complicación</b>	<b>Número de pacientes</b>
Sin complicaciones	28 (60.8%)
Fístula de líquido cefalorraquídeo	6 (13%)
Desgarro de aracnoides	5 (10.8%)
Hemorragia	3 (6.5%)
Infección	2 (4.3%)
Neurológicas	1 (2.1 %)

**Tabla 6. Hipopituitarismo postquirúrgico**

<b>Déficit hormonal</b>	<b>Primera cirugía No. Pacientes</b>	<b>Segunda cirugía No. Pacientes</b>
Diabetes insípida transitoria	5	4
Diabetes insípida permanente	2	1
Hipotiroidismo	1	1
Hipogonadismo	1	
Dos o más déficits hormonales	3	5
Panhipopituitarismo	1	
Ningún déficit hormonal	18	

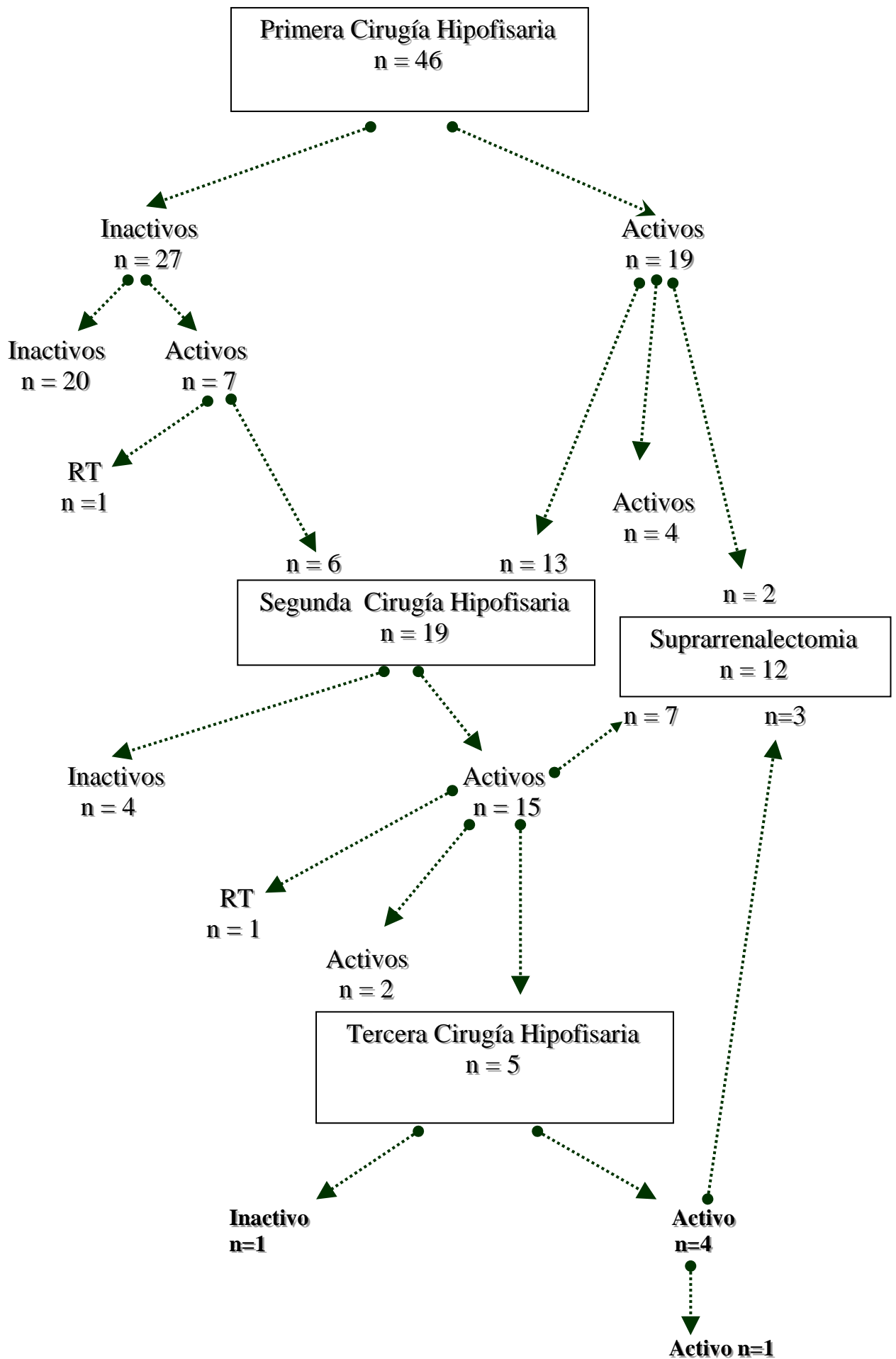


Figura 1 Tratamiento em 46 pacientes com enfermidade de Cushing.