



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

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

TÍTULO

**“ ESTADO BIOQUÍMICO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE  
CUSHING DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON CIRUGÍA DE HIPÓFISIS Y  
SU RELACIÓN CON LA PERSISTENCIA DE OBESIDAD Y/O DIABETES  
MELLITUS ”**

PRESENTA:

**DRA. MARÍA ISABEL GARCÍA MAGAÑA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:  
**ENDOCRINOLOGÍA**

ASESORES DE TESIS:

DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SÁNCHEZ

DR. ERNESTO SOSA EROZA

DR. MOISÉS MERCADO ATRI



MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2013



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.

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

## “ ESTADO BIOQUÍMICO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON CIRUGÍA DE HIPÓFISIS Y SU RELACIÓN CON LA PERSISTENCIA DE OBESIDAD Y/O DIABETES MELLITUS ”

### ALUMNO:

**Dra. María Isabel García Magaña**

Residente de 4o. Año de Endocrinología

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

Instituto Mexicano del Seguro Social.

### TUTOR PRINCIPAL:

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

Endocrinóloga.

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

### ASESORES:

**Dr. Ernesto Sosa Eroza**

Endocrinólogo. Maestro en Ciencias.

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Dr. Moisés Mercado Atri**

Endocrinólogo y Médico Internista. Doctor en Ciencias.

Profesor titular del curso de Endocrinología.

Jefe de la Unidad de Investigación en Endocrinología Experimental.

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Instituto Mexicano del Seguro Social.

**REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD**  
**Delegación: 3 Suroeste. Unidad de adscripción: HE UMAE CMN SXXI**

**Asesor:** Ana Laura Espinosa de los Monteros Sánchez Matrícula: 10242945  
**Autor:** Apellido Paterno: García Materno: Magaña Nombre: María Isabel  
Matrícula: 99389442 Especialidad: Endocrinología Graduación: 28/02/2013  
**No. de registro:** F-2012-3601-198

**TÍTULO DE LA TESIS**

Estado bioquímico de pacientes con enfermedad de Cushing después del tratamiento con cirugía de hipófisis y su relación con la persistencia de obesidad y/o diabetes mellitus.

**RESUMEN**

**Introducción:** La enfermedad de Cushing (EC) representa del 60-85% de los casos de síndrome de Cushing endógeno, cuyo tratamiento de elección es la resección quirúrgica del adenoma hipofisario. En la actualidad no se dispone de una prueba considerada estándar de oro para la evaluación eficaz del estado de la enfermedad después del tratamiento. En nuestro centro hemos observado niveles variables de cortisol durante la prueba de supresión con dosis baja de dexametasona (PSDBD) en pacientes que mantienen niveles normales de cortisol libre urinario (CLU), lo que podría estar en relación a persistencia de actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) o bien al probable hipercortisolismo funcional asociado a la presencia de diabetes y/u obesidad. La prueba de estimulación con desmopresina (PED) ha mostrado una alta especificidad y sensibilidad para identificar a pacientes con EC vs pacientes con estados de hipercortisolismo funcional, pero no hay reportes en la literatura sobre su utilidad en pacientes con EC tratados con cirugía de hipófisis para distinguir entre persistencia de actividad de la enfermedad vs estados de hipercortisolismo funcional. **Objetivo:** Describir los resultados de la última evaluación bioquímica de los pacientes con EC después del tratamiento con cirugía de hipófisis en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Buscar la prevalencia de DM y obesidad en los pacientes con EC inactiva que presentan un menor nivel de supresión de cortisol durante la PSDBD y a su vez comparar con la respuesta durante la PSDBD en sujetos obesos sin EC. Describir la respuesta de la PED en los pacientes con EC inactiva y comparar los resultados de quienes presentaron un menor nivel de supresión de cortisol durante la PSDBD con la respuesta de sujetos obesos sin EC. **Material y métodos:** Fue un estudio observacional, comparativo, retro-prospectivo. Se estudiaron 3 grupos de pacientes: EC tratada inactiva (CLU <130µg/día), EC tratada activa (CLU ≥130µg/día) y pacientes con obesidad mórbida (OM) y sin EC. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con EC sometidos a resección quirúrgica del adenoma de hipófisis y se tomaron en cuenta las últimas determinaciones de CLU y de cortisol durante la PSDBD, así como algunos pacientes inactivos fueron sometidos a la PED. Los pacientes con OM se obtuvieron de la clínica de Obesidad; se les realizó determinación de CLU, cortisol durante la PSDBD, y a algunos se les realizó la PED. **Resultados:** Se evaluaron 46 pacientes con EC tratada (43 mujeres, 3 hombres; edad media 40 años) y 12 pacientes con OM (10 mujeres, 2 hombres; edad media 48 años). Se

encontraron 35 pacientes (76%) con EC inactiva. Todos los pacientes con OM tuvieron CLU normal. El cortisol durante la PSDBD en pacientes con EC activa fue de  $9.95 \pm 6.9 \mu\text{g/dL}$ , en pacientes con EC inactiva fue de  $2.98 \pm 4.5 \mu\text{g/dL}$  (rango 0.27-17.17  $\mu\text{g/dL}$ ), y en pacientes con OM fue de  $1.03 \mu\text{g/dL} \pm 0.89 \mu\text{g/dL}$ . Se encontró obesidad en el 67% de los pacientes con EC inactiva y cortisol  $\geq 1.8 \mu\text{g/dL}$  durante la PSDBD, y DM en el 50%, sin embargo sin diferencias estadísticamente significativas. Se realizó la PED a 22 pacientes con EC inactiva y a 8 sujetos con OM. En el grupo de EC inactiva la PED se encontró positiva en 17 pacientes (77%) y se observó que un mayor número de pacientes con cortisol  $\geq 1.8 \mu\text{g/dL}$  durante la PSDBD tuvo PED positiva en comparación con los que la tuvieron negativa (53% vs 20%;  $p=0.21$ ). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de pacientes que tuvieron la PED positiva o negativa respecto a la presencia de obesidad (65% vs 80%,  $p=0.47$ ) o DM (53% vs 20%,  $p=0.21$ ). En el grupo de OM la PED fue positiva en el 50%; sólo 1 paciente sometido a esta prueba tenía cortisol  $\geq 1.8 \mu\text{g/dL}$  durante la PSDBD, sin embargo el resultado de la PED fue negativo.

**Conclusiones:** Existe gran variabilidad en el nivel de supresión de cortisol durante la PSDBD en los pacientes con EC inactiva. Aunque no encontramos diferencias significativas, se observó una tendencia de mayor obesidad y DM mal controlada en pacientes con niveles de cortisol durante la PSDBD mayores a los considerados normales para sujetos sanos o curados. La PED no mostró utilidad en distinguir pacientes con pseudo-Cushing de pacientes con EC, aunque sólo se realizó en pacientes con EC inactiva y sujetos con OM.

---

**DRA. DIANA G. MÉNEZ DÍAZ**

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

---

**DRA. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA**

MÉDICO INTERNISTA Y ENDOCRINÓLOGA. MAESTRA EN CIENCIAS.  
JEFE DEL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA  
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**TUTOR**

---

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

ENDOCRINÓLOGA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**ASESORES**

---

**DR. ERNESTO SOSA EROZA**

ENDOCRINÓLOGO. MAESTRO EN CIENCIAS.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

---

**DR. MOISÉS MERCADO ATRI**

MÉDICO INTERNISTA Y ENDOCRINÓLOGO. DOCTOR EN CIENCIAS.  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA  
JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA  
EXPERIMENTAL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

<b>Datos del Autor</b>	
<b>Apellido Paterno:</b>	García
<b>Apellido Materno:</b>	Magaña
<b>Nombre:</b>	María Isabel
<b>Teléfono:</b>	044 55 12 91 16 17
<b>Universidad:</b>	Universidad Nacional Autónoma de México
<b>Facultad:</b>	Facultad de Medicina
<b>Especialidad:</b>	Endocrinología
<b>No. de Cuenta:</b>	509216348
<b>Datos del Tutor</b>	
<b>Apellido paterno:</b>	Espinosa de los Monteros
<b>Apellido materno:</b>	Sánchez
<b>Nombre:</b>	Ana Laura
<b>Datos de la Tesis</b>	
<b>Título:</b>	Estado bioquímico de pacientes con enfermedad de Cushing después del tratamiento con cirugía de hipófisis y su relación con la persistencia de obesidad y/o diabetes mellitus.
<b>No. de páginas:</b>	44 p.
<b>Año:</b>	2012

## AGRADECIMIENTOS

A Dios, por la hermosa oportunidad de vivir,  
por hacerse presente de mil maneras en mi camino,  
y por ser mi constante motivación.

A mis padres, mis grandes pilares,  
por contribuir con el maravilloso regalo de la vida,  
por continuar ayudándome a levantar  
cuando he encontrado tropiezos,  
por ser el mejor ejemplo de padres que he conocido,  
y por haber sacrificado tanto para que  
este sueño se hiciera realidad.

A Chelita, Pepe y Pancho,  
mis hermanos y mejores amigos,  
por el apoyo incondicional que me han brindado  
en mis días de sol, pero también y sobre todo,  
en mis épocas de desvelos y cansancio.

A Poncho, una de mis mejores motivaciones,  
por su comprensión y apoyo incondicional  
por su inagotable paciencia y  
por lograr hacerme sonreír y sentirme acompañada  
durante todo este tiempo.

A mis maestros y formadores,  
por enseñarme con paciencia el arte de la medicina,  
y por el sentido de humanidad y caridad  
que me han inculcado hacia los que sufren.

A mis familiares y grandes amigos,  
que aunque algo separados por la distancia y el tiempo,  
han estado presentes en mi vida  
y me han motivado a seguir adelante.

## ÍNDICE

	Páginas
RESUMEN	9
ANTECEDENTES	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
JUSTIFICACIÓN	20
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	21
HIPÓTESIS	22
OBJETIVOS	22
MATERIAL Y MÉTODOS	23
RESULTADOS	32
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES	41
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
ANEXOS	45

## **RESUMEN**

### **Introducción**

La enfermedad de Cushing (EC) representa del 60-85% de los casos de síndrome de Cushing endógeno, cuyo tratamiento de elección es la resección quirúrgica del adenoma hipofisario. En la actualidad no se dispone de una prueba considerada estándar de oro para la evaluación eficaz del estado de la enfermedad después del tratamiento. En nuestro centro hemos observado niveles variables de cortisol durante la prueba de supresión con dosis baja de dexametasona (PSDBD) en pacientes que mantienen niveles normales de cortisol libre urinario (CLU), lo que podría estar en relación a persistencia de actividad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS) o bien al probable hipercortisolismo funcional asociado a la presencia de diabetes mellitus (DM) y/u obesidad. La prueba de estimulación con desmopresina (PED) ha mostrado una alta especificidad y sensibilidad para identificar a pacientes con EC vs pacientes con estados de hipercortisolismo funcional, pero no hay reportes en la literatura sobre su utilidad en pacientes con EC tratados con cirugía de hipófisis para distinguir entre persistencia de actividad de la enfermedad vs estados de hipercortisolismo funcional.

### **Objetivo**

Describir los resultados de la última evaluación bioquímica de los pacientes con EC después del tratamiento con cirugía de hipófisis en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Buscar la prevalencia de DM y obesidad en los pacientes con EC inactiva que presentan un menor nivel de supresión de cortisol durante la PSDBD y a su vez comparar con la respuesta durante la PSDBD en sujetos obesos sin EC. Describir la respuesta de la PED en los pacientes con EC inactiva y comparar los resultados de quienes presentaron un menor nivel de supresión de cortisol durante la PSDBD con la respuesta de sujetos obesos sin EC.

### **Material y métodos**

Fue un estudio observacional, comparativo, retro-prospectivo. Se estudiaron 3 grupos de pacientes: EC tratada inactiva (CLU  $<130\mu\text{g}/\text{día}$ ), EC tratada activa (CLU  $\geq 130\mu\text{g}/\text{día}$ ) y pacientes con obesidad mórbida (OM) y sin EC. Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con EC sometidos a resección quirúrgica del adenoma de hipófisis y se tomaron en cuenta las últimas determinaciones de CLU y de cortisol durante la PSDBD, así como algunos pacientes inactivos fueron sometidos a la PED. Los pacientes con OM se obtuvieron de la clínica de Obesidad; se les realizó determinación de CLU, cortisol durante la PSDBD, y a algunos se les realizó la PED.

## Resultados

Se evaluaron 46 pacientes con EC tratada (43 mujeres, 3 hombres; edad media 40 años) y 12 pacientes con OM (10 mujeres, 2 hombres; edad media 48 años). Se encontraron 35 pacientes (76%) con EC inactiva. Todos los pacientes con OM tuvieron CLU normal. El cortisol durante la PSDBD en pacientes con EC activa fue de  $9.95 \pm 6.9\mu\text{g/dL}$ , en pacientes con EC inactiva fue de  $2.98 \pm 4.5\mu\text{g/dL}$  (rango 0.27-17.17 $\mu\text{g/dL}$ ), y en pacientes con OM fue de  $1.03\mu\text{g/dL} \pm 0.89\mu\text{g/dL}$ . Se encontró obesidad en el 67% de los pacientes con EC inactiva y cortisol  $\geq 1.8\mu\text{g/dL}$  durante la PSDBD, y DM en el 50%, sin embargo sin diferencias estadísticamente significativas. Se realizó la PED a 22 pacientes con EC inactiva y a 8 sujetos con OM. En el grupo de EC inactiva la PED se encontró positiva en 17 pacientes (77%) y se observó que un mayor número de pacientes con cortisol  $\geq 1.8\mu\text{g/dL}$  durante la PSDBD tuvo PED positiva en comparación con los que la tuvieron negativa (53% vs 20%;  $p=0.21$ ). Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la proporción de pacientes que tuvieron la PED positiva o negativa respecto a la presencia de obesidad (65% vs 80%,  $p=0.47$ ) o DM (53% vs 20%,  $p=0.21$ ). En el grupo de OM la PED fue positiva en el 50%; sólo 1 paciente sometido a esta prueba tenía cortisol  $\geq 1.8\mu\text{g/dL}$  durante la PSDBD, sin embargo el resultado de la PED fue negativo.

## Conclusiones

Existe gran variabilidad en el nivel de supresión de cortisol durante la PSDBD en los pacientes con EC inactiva. Aunque no encontramos diferencias significativas, se observó una tendencia de mayor obesidad y DM mal controlada en pacientes con niveles de cortisol durante la PSDBD mayores a los considerados normales para sujetos sanos o curados. La PED no mostró utilidad en distinguir pacientes con pseudo-Cushing de pacientes con EC, aunque sólo se realizó en pacientes con EC inactiva y sujetos con OM.

## ANTECEDENTES

La EC es una patología debilitante causada por exceso de cortisol; representa del 60-85% de los casos de síndrome de Cushing endógeno, y se debe a la presencia de un adenoma del corticotropo, siendo en la mayoría de los casos menor a 1cm (microadenoma) <sup>(1-11)</sup>. Su incidencia estimada se aproxima a 0.7-2.4 casos por millón por año <sup>(2, 3, 8)</sup>.

Las manifestaciones clínicas que se relacionan al exceso de glucocorticoides son: obesidad con distribución central de la grasa corporal, giba dorsal, cara de luna llena, atrofia cutánea, fragilidad capilar, estrías violáceas, edema de miembros inferiores, disminución de la mineralización ósea, hipotrofia muscular, debilidad, disminución de defensa contra infecciones, elevación de la presión arterial, mayor susceptibilidad de trombosis arteriales y venosas, alteraciones menstruales (oligomenorrea, amenorrea), disminución de la libido, disfunción sexual, infertilidad, alteraciones psiquiátricas (depresión, ansiedad, labilidad emocional), hirsutismo, alopecia, intolerancia a la glucosa y dislipidemia <sup>(1-3, 5-7, 9, 10)</sup>.

El tratamiento de primera línea es la resección quirúrgica del adenoma productor de adrenocorticotropina (ACTH). Con la cirugía transesfenoidal se presentan tasas de curación del 60-97%, dependiendo de la experiencia y habilidad del neurocirujano <sup>(1-15)</sup>. La tasa de curación con la primera cirugía se ha reportado de 65-91% para microadenomas, y de 25-73% para macroadenomas <sup>(8, 10)</sup>, mientras que la tasa de remisión a largo plazo en cirugías subsecuentes es mucho menor, encontrándose reportes de cerca de un 40% <sup>(10, 13)</sup>. La tasa global de remisión es de 50-60%, y las deficiencias hipofisarias llegan a ocurrir hasta en 50% de los pacientes <sup>(2, 8)</sup>. Hay varios factores asociados a la remisión de la EC: agresividad del tumor, patrones histológicos, tamaño, localización y extensión,

experiencia y habilidad del cirujano, técnica quirúrgica, y criterios bioquímicos utilizados para definir remisión <sup>(8, 15)</sup>. Posterior a la resección exitosa del adenoma los pacientes suelen desarrollar hipocortisolismo, debido a la previa supresión del HHS causado por la retroalimentación negativa por el exceso crónico de cortisol, y suelen requerir tratamiento con glucocorticoides hasta la recuperación del eje, que por lo general tarda de 11-14 meses <sup>(2, 3, 7, 8, 10, 12)</sup>. La necesidad de reemplazo con glucocorticoides, debido al hipocortisolismo postoperatorio, es un factor inversamente relacionado al riesgo de recaída, de tal manera que el reemplazo por más de 1 año se asocia a un riesgo de recaída del 3%, reemplazo por menos de 1 año se asocia a un riesgo de 24%, y la ausencia de necesidad de reemplazo se relaciona hasta con un 47% de recaídas <sup>(8)</sup>. Algunos pacientes no presentan hipocortisolismo postquirúrgico, lo cual puede deberse a persistencia del adenoma o a secreción autónoma de cortisol por la hiperplasia suprarrenal bilateral condicionada por la hipersecreción crónica de ACTH <sup>(1- 4, 6, 8, 12)</sup>. Se consideran terapias alternativas o de segunda línea la radioterapia, la suprarrenalectomía bilateral y el tratamiento médico <sup>(1, 2- 4, 6, 8, 10)</sup>.

En los últimos 30 años se han utilizado diferentes criterios para definir curación/remisión en los diferentes centros experimentados, y en la actualidad no se dispone de una prueba considerada estándar de oro para la evaluación eficaz del estado de la enfermedad después del tratamiento (Tabla 1) <sup>(8,9,15)</sup>. Algunos autores prefieren el término remisión para definir la desaparición del hipercortisolismo después de la cirugía, mientras que sugieren que la curación puede ser confirmada sólo después de 10 años de la resección de adenoma <sup>(9)</sup>.

Para determinar si existe curación después de la cirugía de hipófisis, algunos autores proponen una evaluación completa de la actividad del eje HHS. Lo anterior incluye pruebas cuantitativas respecto a la restauración de la función suprarrenal (cortisol sérico y urinario normales, con adecuada supresión con dexametasona), así como pruebas cualitativas (normalización del ritmo circadiano de secreción de cortisol y adecuada respuesta al estrés) <sup>(12)</sup>. Sin embargo no hay reporte de alguna serie de pacientes que se base en estos criterios.

<b>Tabla 1. Pruebas propuestas para definir curación/remisión de la EC</b>
<b>Cortisol sérico</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Postquirúrgico inmediato</li> <li>- Postquirúrgico inmediato a la media noche</li> <li>- Matutino en los siguientes días del postquirúrgico</li> <li>- Matutino en los días 10, 14 ó 30 del postquirúrgico</li> </ul>
<b>Cortisol en orina de 24hs</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Días postquirúrgicos 2-3</li> <li>- Días postquirúrgicos 10-14</li> <li>- Día postquirúrgico 30</li> </ul>
<b>Cortisol salival postoperatorio</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inmediato</li> <li>- Tardío</li> </ul>
<b>ACTH plasmática</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Periodo transoperatorio</li> <li>- Postquirúrgico inmediato</li> </ul>
<b>Prueba de estimulación con CRH (ACTH y/o cortisol)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Postquirúrgico inmediato</li> <li>- Postquirúrgico tardío</li> </ul>
<b>Prueba de desmopresina (ACTH y/o cortisol)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Postquirúrgico inmediato</li> <li>- Postquirúrgico tardío</li> </ul>
<b>Prueba de metirapona (11 desoxicortisol)</b>
<b>Prueba de supresión con dexametasona</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 1mg en postquirúrgico inmediato o tardío</li> <li>- 2mg en postquirúrgico inmediato o tardío</li> </ul>
<b>Respuesta del cortisol a hipoglucemia</b>

La prueba más utilizada en la valoración postquirúrgica temprana es la medición del cortisol sérico. Se ha reportado que niveles  $< 5\text{-}7\mu\text{g/dL}$  se asocian a curación con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100% <sup>(5, 8, 13)</sup>, aunque otros autores consideran una concentración de cortisol sérico postquirúrgico  $< 1.8\mu\text{g/dL}$  ó  $< 2\mu\text{g/dL}$ , niveles que se han asociado con una mayor tasa de remisión a largo plazo <sup>(2, 5, 8, 10, 12)</sup>. Sin embargo, no existe un punto de corte que excluya por completo la posibilidad de recurrencia, ya que puede haber recaídas incluso después de niveles indetectables de cortisol sérico <sup>(2, 5, 8, 10, 12, 13)</sup>. De acuerdo a un último consenso se considera que un paciente se encuentra en remisión de la EC cuando tiene un cortisol sérico menor de  $5\mu\text{g/dL}$  <sup>(6, 10)</sup>.

La medición del CLU ha sido ampliamente utilizada para la valoración tanto inmediata como a largo plazo en pacientes postoperados de EC, utilizando al menos 2 determinaciones. Algunos autores han considerado niveles dentro de parámetros normales como criterio de remisión, mientras otros menos sugieren niveles menores a los establecidos como punto de corte <sup>(5, 8, 10, 13, 15)</sup>.

La PSDBD se ha utilizado también para predecir curación o remisión de la EC en pacientes postoperados. Los puntos de corte reportados son muy variables: cortisol  $<2\mu\text{g/dL}$ ,  $<3\mu\text{g/dL}$ ,  $<3.6\mu\text{g/dL}$   $<5\mu\text{g/dL}$  e incluso  $<8\mu\text{g/dL}$  <sup>(1, 6, 8, 13, 15)</sup>. La prueba puede dar falsos positivos en caso de uso de fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina y anticonceptivos orales <sup>(1, 8)</sup>.

Una de las pruebas que se ha utilizado para la evaluación de los pacientes con EC, para determinar curación y remisión, es la PED, un análogo de la vasopresina <sup>(5, 8, 9, 16)</sup>. El razonamiento para el uso de desmopresina se basa en la evidencia de que la vasopresina

es uno de los estímulos más potentes conocidos para la secreción de ACTH mediante su unión a los receptores hipofisarios V3, por lo que su análogo sintético podría mostrar incrementos significativos en ACTH y cortisol en la mayoría de pacientes con EC, al tener cierta capacidad de interacción con los receptores V3 hipofisarios, de manera similar a lo observado tras la administración de CRH y de lisina-vasopresina, otro análogo sintético de la vasopresina. Debido a que se ha descrito cierta sobreposición de las respuestas hormonales entre pacientes con EC y pacientes sanos o con otras causas de hipersecretión de ACTH tras la administración de CRH y lisina-vasopresina, el uso de desmopresina podría tener mayor interés en la práctica clínica por el potencial de discriminar entre causas hipofisarias vs causas ectópicas de hipersecreción de ACTH. También se ha propuesto su utilidad en el seguimiento de los pacientes postoperados de enfermedad de Cushing, para el reconocimiento de recurrencias <sup>(11, 14, 16, 17)</sup>.

Colombo y cols. demostraron que la respuesta del cortisol a la administración de desmopresina podría identificar a los pacientes con incremento en la incidencia de recaídas. Por otro lado observaron que pacientes con mejoría clínica y bioquímica podrían persistir con respuesta de cortisol y ACTH a la desmopresina <sup>(8, 9, 16, 17)</sup>.

Los pacientes que se consideran curados bioquímicamente presentan mejoría de los rasgos clínicos: disminución del peso corporal, cambios en la composición corporal, mejoría en la densidad mineral ósea, mejoría en la fuerza muscular, desaparición o mejoría en trastornos metabólicos, entre otros; sin embargo, a pesar de que la mayoría mejoran estas complicaciones, algunos no remiten, pudiendo persistir cierto porcentaje de pacientes con DM y obesidad <sup>(8, 9)</sup>. En un estudio reportado por Barahona y cols.

aproximadamente un 50% persistió con DM y hasta el 100% con obesidad central <sup>(18)</sup>. En un estudio realizado en nuestro servicio, observamos que el 33.3% de pacientes persistieron con alguna alteración en el metabolismo de la glucosa, así como una persistencia de algún grado de obesidad en hasta 43.18% de los casos <sup>(19)</sup>.

Por otro lado, se sabe que existen ciertas condiciones diferentes a la EC que pueden estar asociadas a un exceso endógeno de glucocorticoides, lo que se ha denominado hipercortisolismo funcional o estados de “Pseudo-Cushing”, caracterizados por evidencia clínica y bioquímica de exceso de glucocorticoides. Se ha pensado que este exceso en la producción de cortisol puede deberse a una hipersecreción hipofisaria de ACTH, a su vez mediada por un trastorno a nivel de sistema nervioso central o por un mecanismo adaptativo, que suele normalizarse al controlar la causa. Las entidades descritas en esta asociación son: depresión, obesidad central, alcoholismo, anorexia nerviosa, síndrome de ovarios poliquísticos y DM mal controlada <sup>(2, 3, 6, 20-24)</sup>.

Los glucocorticoides promueven la diferenciación y proliferación de adipocitos humanos y tienen más receptores en tejido visceral que en tejido subcutáneo; también redistribuyen los depósitos de grasa de manera central, incrementan el número y tamaño de los adipocitos, activan la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres hacia la circulación <sup>(25, 26)</sup>. Los niveles de cortisol urinario y sérico nocturno incrementados se han asociado con resistencia a la insulina, por lo que se considera regulan la secreción de insulina. Los glucocorticoides ejercen efectos en la gluconeogénesis hepática y en la secreción de insulina, lo que puede condicionar hiperglucemia <sup>(26)</sup>. La exposición excesiva a

glucocorticoides resulta en incremento de la obesidad central, resistencia a la insulina, dislipidemia e hipertensión <sup>(27)</sup>.

El tejido adiposo secreta una variedad de péptidos bioactivos denominados adipocinas. Las principales son adiponectina y leptina; la primera tiene propiedades antiaterogénicas, antidiabéticas y antiinflamatorias. En la obesidad, la resistencia a insulina se ha asociado a resistencia a la leptina y bajos niveles de adiponectina. La resistina también se ha asociado a incremento del riesgo de diabetes asociada a obesidad central, sólo que es producida por monocitos. Los glucocorticoides regulan de manera negativa al RNAm de la adiponectina <sup>(26)</sup>.

Se ha descrito que personas con obesidad presentan una respuesta incrementada del eje HHS, principalmente quienes tienen una distribución central de la grasa corporal. Además, la obesidad central se ha asociado a retroalimentación negativa atenuada del eje HHS, así como con disminución de la variación diurna en los niveles de cortisol <sup>(26, 27)</sup>. Una de las teorías es que la obesidad disminuye la globulina fijadora de corticosteroides (CBG) y aumenta el número de receptores periféricos de glucocorticoides, lo que lleva a un incremento en la depuración de cortisol, y finalmente a un mayor estímulo del eje de manera compensatoria <sup>(21, 25, 26)</sup>. Por otro lado, el incremento en la depuración del cortisol puede producir un incremento en su producción de manera compensatoria. Otro mecanismo descrito es el incremento en la actividad de la enzima 11  $\beta$  hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 (11  $\beta$ HSD1) en tejido adiposo, y una disminución a nivel hepático <sup>(21, 25- 27)</sup>.

La 11  $\beta$ HSD1 es una enzima que actúa predominantemente como una reductasa dependiente de NADPH, cuyo papel principal es generar cortisol a partir de cortisona inactiva. Suele encontrarse en tejidos abundantes en receptores de glucocorticoides: hígado, tejido adiposo, gónadas, cerebro y vasos. En la obesidad se ha reportado un incremento de su actividad en el tejido adiposo, lo que causa incremento en la conversión de cortisol a partir de cortisona, así como un descenso de su actividad a nivel hepático, lo que lleva a una alteración en la regeneración hepática del cortisol a partir de cortisona, y que a su vez activa de manera compensatoria al eje HHS <sup>(21, 25-28)</sup>. Rask E y cols. encontraron que un incremento de 5.5kg/m<sup>2</sup> del IMC, en las mujeres que estudiaron, se asoció a un incremento de 65% en la actividad de la 11  $\beta$ HSD1 <sup>(25)</sup>.

Se ha descrito una probable relación entre los glucocorticoides y el síndrome metabólico (SM) ante la evidencia de niveles elevados de cortisol sérico en personas con hipertensión e intolerancia a la glucosa, así como de amplificación en los niveles intracelulares de cortisol en el tejido adiposo de personas con obesidad, debido al incremento en la regeneración de cortisol mediado por la enzima 11  $\beta$ HSD1 <sup>(9, 26)</sup>. Un incremento del CLU en pacientes con SM también ha sido reportado <sup>(26)</sup>. Ya que los rasgos clínicos del SM son compartidos por el síndrome de Cushing, se ha considerado al cortisol como contribuyente de la patogénesis de ambos estados, aunque el hipercortisolismo observado en el SM es leve, a diferencia del observado en el síndrome de Cushing. En la DM tipo 2, el mecanismo parece ser un incremento en la actividad del eje HHS, ya que se ha reportado en estos pacientes mayor prevalencia de una discreta hipersecreción suprarrenal autónoma independiente de ACTH <sup>(24, 29)</sup>.

En algunos casos, los resultados de las pruebas bioquímicas muestran una sobreposición entre los pacientes con EC y los pacientes con estados de hipercortisolismo funcional. Habitualmente en estos casos, el CLU está elevado, aunque no excede 4 veces el punto de corte; suele no haber supresión con dosis baja de dexametasona, y el ritmo circadiano de secreción del cortisol puede no estar conservado <sup>(2, 3, 21, 22)</sup>.

La PED también ha mostrado una alta especificidad y sensibilidad para identificar a pacientes con EC y a pacientes con pseudo Cushing <sup>(5, 11, 20, 22, 23, 30)</sup>. En algunos reportes, ha mostrado una sensibilidad de 63-69% para distinguir entre EC y obesidad, utilizando como criterios un incremento del 20% de cortisol o incremento del 50% de ACTH; por otro lado, al utilizar como criterio de interpretación un incremento absoluto de los niveles de ACTH  $\geq 6$  pmol/L posterior a administración de desmopresina, se ha reportado una sensibilidad de la prueba de 86.8% con una especificidad de 90.7%, para identificar a los pacientes con EC <sup>(21)</sup>.

La evaluación bioquímica realizada después de la cirugía de hipófisis en los pacientes con EC que son seguidos en nuestro servicio incluye la medición de cortisol sérico 1 a 15 días después de la cirugía, considerando inactividad de la enfermedad cuando tienen hipocortisolismo (cortisol sérico  $< 5 \mu\text{g/dL}$ ). Durante el seguimiento de los pacientes a largo plazo y una vez recuperado el hipocortisolismo, la evaluación incluye medición de CLU y realización de la PSDBD. Como resultado de esta evaluación hemos observado niveles variables de supresión durante la PSDBD en pacientes que mantienen niveles normales de CLU. Hasta donde nosotros sabemos, no existe un consenso acerca de cuál es el nivel apropiado para definir curación de la EC en términos de la PSDBD. Por otro lado, no se

sabe si esta variación observada durante la PSDBD resulta de la persistencia de actividad del eje HHS (EC persistente), o bien del probable hipercortisolismo funcional asociado a la persistencia de DM y obesidad.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El estudio bioquímico de los pacientes con inactividad de la EC después de cirugía de hipófisis muestra respuestas variables durante la PSDBD sin que exista un consenso respecto a cuál es el nivel de supresión adecuado. Por otro lado, existen entidades diferentes a la EC tales como la DM y obesidad que se caracterizan por hipercortisolismo funcional y ausencia de supresión durante la PSDBD. Dado que estas entidades son comunes en los pacientes con EC inactiva, pudieran ser la causa de la variabilidad de respuesta durante la PSDBD, aunque no se descarta la persistencia de una regulación anormal del eje HHS. Por otro lado, se ha propuesto que la PED pudiera diferenciar los estados de hipercortisolismo funcional del que caracteriza a la EC, aunque esto no ha sido estudiado después de la cirugía de hipófisis.

## **JUSTIFICACIÓN**

Es necesario conocer el nivel de supresión del cortisol sérico que se presenta durante la PSDBD en pacientes con EC inactiva después de cirugía de hipófisis y determinar si existe diferencia con el que se presenta en sujetos obesos y en pacientes con persistencia de la EC. Lo anterior ayudará a identificar si la variabilidad de respuestas durante la prueba en sujetos operados por EC se debe al hipercortisolismo funcional que caracteriza a algunos

de los sujetos diabéticos y obesos, o bien a persistencia de la regulación anormal del eje HHS. Por otro lado, es importante determinar si la PED realizada en los pacientes con EC después de la cirugía de hipófisis puede diferenciar hipercortisolismo funcional vs persistencia de actividad de la EC.

### **PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN**

1. ¿Cuál es el resultado de las pruebas de evaluación bioquímica en los pacientes con EC después del tratamiento con cirugía de hipófisis en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI?
2. ¿Existe diferencia en el nivel de supresión de cortisol sérico durante la PSDDB entre los pacientes con EC inactiva que persisten con obesidad y/o DM, respecto a los pacientes con EC inactiva que no presentan estas comorbilidades?
3. ¿Cuál es el nivel de supresión de cortisol que se presenta en sujetos obesos sin EC?
4. ¿Existe diferencia en el nivel de supresión de cortisol sérico durante la PSDDB entre pacientes con EC inactiva y sujetos obesos sin EC?
5. ¿Qué proporción de pacientes con EC inactiva presentan una respuesta anormal durante la PED?
6. ¿Existe relación entre una respuesta anormal durante la PED en los pacientes con EC inactiva y la persistencia de obesidad y/o DM?

## **HIPÓTESIS**

1. Hay una gran variabilidad en las pruebas de evaluación bioquímica en los pacientes con EC después del tratamiento con cirugía de hipófisis, sobre todo en los que se consideran inactivos.
2. En algunos pacientes con EC inactiva el nivel de supresión del cortisol sérico durante la PSDBD es menor que en otros debido a la persistencia de obesidad y/o DM.
3. Los sujetos obesos sin EC tienen grados variables de supresión del cortisol sérico durante la PSDB.
4. Los sujetos obesos sin EC tienen niveles de supresión del cortisol sérico durante la PSDB semejante al de aquellos con EC inactiva con obesidad.
5. Los pacientes con EC inactiva que presentan un bajo nivel de supresión del cortisol sérico durante la PSDBD pueden presentar una respuesta anormal durante la PED.
6. La PED realizada en pacientes tratados por EC puede diferenciar el hipercortisolismo funcional del que se presenta por persistencia de la EC.

## **OBJETIVOS GENERALES**

1. Describir los resultados de la última evaluación bioquímica de los pacientes con EC después del tratamiento con cirugía de hipófisis en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
2. Describir el nivel de supresión de cortisol durante la PSDBD en pacientes con EC inactiva, y buscar en quienes presentan un menor nivel de supresión la prevalencia de DM y obesidad, como posible explicación de esta circunstancia.

3. Describir el nivel de supresión de cortisol durante la PSDDB en sujetos obesos sin EC.
4. Comparar la respuesta durante la PSDB en sujetos obesos y con EC inactiva con sujetos obesos sin EC.
5. Describir la respuesta de la PED en los pacientes con EC inactiva, y comparar los resultados con los pacientes que presentan una supresión inadecuada del cortisol durante la PSDDB.
6. Comparar la respuesta de la PED en los pacientes con EC inactiva y en una muestra de pacientes con obesidad y sin EC.

### **OBJETIVO ESPECÍFICO**

Evaluar el resultado de cada una de las siguientes pruebas bioquímicas realizadas después del tratamiento quirúrgico en pacientes con EC, así como en pacientes con obesidad y sin EC:

- Cortisol libre en orina de 24hs
- Prueba de supresión con 1mg de dexametasona
- Prueba de estimulación con desmopresina.

### **SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

a) **Tamaño de la muestra:**

Considerando que se desconoce la magnitud de la diferencia entre los grupos que serán analizados y la baja prevalencia de la EC, no podemos realizar un cálculo del

tamaño de la muestra. Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos de la clínica de Cushing del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**b) Criterios de selección**

**Criterios de inclusión**

- **Grupo de pacientes con EC tratada (ECT).** Mayores de 18 años, con antecedente de resección quirúrgica del adenoma realizada en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en seguimiento por el servicio de Endocrinología de esta unidad desde Enero de 1992 a Agosto de 2012. Este grupo de pacientes se clasificó en 2 categorías:
  - o ECT inactivos: pacientes con CLU dentro de parámetros normales (<130µg/día).
  - o ECT activos: pacientes con CLU elevado (> 130µg/día).
  
- **Grupo de Pacientes con Obesidad Mórbida (OM):** mayores de 18 años, con IMC  $\geq 40\text{kg/m}^2$ , en seguimiento por el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

**Criterios de exclusión**

- Pacientes con registros que carecían de datos bioquímicos completos que permitieran establecer el estado postquirúrgico de la enfermedad.

- Pacientes con cualquier motivo que impidiera la toma de muestras séricas y/o urinarias.
- **Grupo EC:**
  - Antecedente de radioterapia o radiocirugía de hipófisis
  - Antecedente de suprarrenalectomía bilateral
  - Hipocortisolismo postquirúrgico persistente.
- **Grupo OM:**
  - Diagnóstico de DM y/o EC.

## DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES

### Cortisol libre urinario

- Tipo de variable: cuantitativa
- Escala de medición: continua
- Unidad de medición:  $\mu\text{g}/\text{día}$
- Definición conceptual: cantidad de cortisol excretado en orina durante 24hs
- Definición operacional: es el resultado de cortisol (en  $\mu\text{g}/\text{dL}$ ) medido en una alícuota de la orina de 24hs, calculado para el volumen total (mL/día).

### Cortisol post 1mg dexametasona (PSDBD)

- Tipo de variable: cuantitativa
- Escala de medición: continua

- Unidad de medición:  $\mu\text{g/dL}$
- Definición conceptual: cortisol sérico suprimido por una dosis baja de dexametasona
- Definición operacional: cortisol sérico medido a las 08:00 hs del día siguiente a la toma vía oral de 1mg de DXM a las 23:00 hs.

#### ACTH basal

- Tipo de variable: cuantitativa
- Escala de medición: continua
- Unidad de medición:  $\text{pg/mL}$
- Definición conceptual: concentración plasmática de ACTH previo a administración de desmopresina
- Definición operacional: es el promedio de las 2 determinaciones (-15min, 0 min) de ACTH previo a la inyección de  $10\mu\text{g}$  de desmopresina IV.

#### ACTH post desmopresina

- Tipo de variable: cuantitativa
- Escala de medición: continua
- Unidad de medición:  $\text{pg/mL}$
- Definición conceptual: nivel máximo de ACTH posterior a administración de desmopresina
- Definición operacional: nivel sérico máximo de ACTH en cualquiera de las determinaciones posteriores a la inyección de  $10\mu\text{g}$  IV de desmopresina.

### Cortisol basal

- Tipo de variable: cuantitativa
- Escala de medición: continua
- Unidad de medición:  $\mu\text{g/dL}$
- Definición conceptual: concentración plasmática de cortisol sérico previo a administración de desmopresina
- Definición operacional: es el promedio de las 2 determinaciones (-15min, 0 min) de cortisol previo a la inyección de  $10\mu\text{g}$  de desmopresina IV.

### Cortisol post desmopresina

- Tipo de variable: cuantitativa
- Escala de medición: continua
- Unidad de medición:  $\mu\text{g/dL}$
- Definición conceptual: cortisol sérico máximamente estimulado por  $10\mu\text{g}$  de desmopresina IV
- Definición operacional: nivel sérico máximo de cortisol en cualquiera de las determinaciones posteriores a la inyección  $10\mu\text{g}$  de desmopresina.

### HbA1c

- Tipo de variable: cualitativa
- Escala de medición: dicotómica nominal
- Categorías: ideal ( $<7\%$ ) y no ideal ( $\geq 7\%$ )

- Definición conceptual: cuantificación de la proporción de hemoglobina glucosilada, fracción A1c
- Definición operacional: el porcentaje de HbA1c será utilizado como criterio para definir buen o mal control de los pacientes con DM2.

### Talla

- Tipo de variable: cuantitativa
- Escala de medición: continua
- Unidad de medición: cm
- Definición conceptual: distancia que existe entre el vértex y el plano de sustentación
- Definición operacional: estatura del participante medida con un estadímetro.

### Peso corporal:

- Tipo de variable: cuantitativa
- Escala de medición: continua
- Unidad de medición: kg
- Definición conceptual: fuerza con que la tierra atrae a un objeto
- Definición operacional: magnitud expresada en kg.

### Índice de masa corporal

- Tipo de variable: cuantitativa
- Escala de medición: continua
- Unidad de medición:  $\text{kg}/\text{m}^2$

- Definición conceptual: medida de asociación entre el peso y la talla
- Definición operacional: Se calcula dividiendo el peso (kg) entre la estatura al cuadrado ( $m^2$ ).

### Diabetes mellitus (DM)

- Tipo de variable: cualitativa
- Escala de medición: dicotómica nominal
- Categorías: presente / ausente
- Definición conceptual: criterios presentes para diabetes mellitus
- Definición operacional: glucemia de ayuno  $\geq 126$ mg/dL, glucemia post curva de tolerancia oral a la glucosa  $\geq 200$ mg/dL, glucemia aleatoria  $\geq 200$ mg/dL + clínica de DM.

### Obesidad

- Tipo de variable: cualitativa
- Escala de medición: categórica
- Categorías: grado I, grado II, grado III (OM)
- Definición conceptual: clasificación actual de la OMS para obesidad
- Definición operacional: grado I - IMC 30-34.9  $kg/m^2$ , grado II – IMC 35-39.9  $kg/m^2$ , grado III (OM) - IMC  $\geq 40$  $kg/m^2$ .

Respecto al tipo de ensayos utilizados, el cortisol plasmático se procesó con el inmunoensayo Cobas® mediante electroquimioluminiscencia, basado en un principio competitivo usando un anticuerpo policlonal dirigido de manera específica contra el

cortisol. El CLU se analizó con el mismo inmunoensayo, previa centrifugación de los precipitados y extracción con diclorometano.

## **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

### **Diseño del estudio:**

Observacional, comparativo, retro-proyectivo

### **Procedimientos:**

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con EC que fueron sometidos a una o más cirugías de hipófisis y que se encontraron en seguimiento por el servicio de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI desde Enero de 1992 a Agosto de 2012. Se tomaron en cuenta las últimas determinaciones de CLU y de cortisol durante la PSDBD, así como del resultado de la PED (anexo 2) y los últimos registros de peso y talla, además de HbA1c en los pacientes que persistían con DM. En el grupo de pacientes con obesidad se realizaron determinaciones de CLU y de cortisol durante la PSDBD, así como también se realizó en algunos la PED.

## **RECURSOS**

Humanos

- Investigador principal
- Asesor

- Colaboradores
- Pacientes del servicio de Endocrinología
- Personal del laboratorio

#### Materiales

- Computadora con paquetería Office, base de datos y programa SPSS
- Centrífuga
- Tubos para recolección de muestras séricas
- Frascos para recolección de orina de 24hs
- Jeringas, agujas, torniquetes, algodón
- Refrigerador
- Hojas blancas, bolígrafos
- Impresora
- Consultorio clínico
- Expediente clínico

#### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se describieron las características demográficas de todos los participantes en el estudio. Cada una de las variables se presentó con las medidas de tendencia central y de dispersión apropiadas para las características de las mismas. Las diferencias de las variables cualitativas entre los grupos fueron evaluadas mediante pruebas de Chi cuadrada. En todos los casos se consideró un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Las pruebas bioquímicas realizadas son parte del protocolo habitual para descartar hipercortisolismo en todos los pacientes con sospecha de hipercortisolismo funcional (OM) y en pacientes con EC tratada para evaluar su estado bioquímico. Ninguno de los procedimientos realizados en este estudio pone en riesgo la salud o la integridad de los sujetos.

## **RESULTADOS**

Se revisaron un total de 79 expedientes de pacientes con EC, de los cuales 33 fueron excluidos del estudio por alguna de las siguientes razones: 3 aún no habían recibido tratamiento, 5 perdieron seguimiento, 5 se habían sometido a radioterapia y 20 tenían hipocortisolismo (11 después de la cirugía de hipófisis y 9 después de la suprarrenalectomía bilateral). De los 46 pacientes incluidos en el estudio (Tabla 2), 43 fueron mujeres y 3 hombres, de 20 a 68 años de edad (media 40 años). La causa de la EC en 37 pacientes (80%) fue un microadenoma hipofisario secretor de ACTH, y en 9 pacientes (20%), un macroadenoma. El seguimiento promedio de los pacientes fue de 7.8 años (9 meses a 20.6 años).

De acuerdo al nivel de CLU medido en la última evaluación en consulta, se encontró que 11 pacientes (24%) persistieron con actividad de la enfermedad (CLU 136-639 $\mu$ g/día, media 289.43  $\pm$  150.26 $\mu$ g/día), de los cuales 5 (45%) tenían obesidad (4 con obesidad grado I y 1 con obesidad grado II), y 3 (27%) tenían DM, todos de mal control con HbA1c  $\geq$ 7%. Por otro lado, 35 pacientes (76%) se encontraron con inactividad de la EC (CLU de

8.13-86.68µg/día, media 35.59 ± 23.23µg/día), de los cuales 20 (57%) tuvieron obesidad (9 con obesidad grado I, 8 con obesidad grado II y 3 con OM) y 13 (37%) DM (77% con HbA1c ≥7%).

<b>Tabla 2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON EC</b>	
Edad (años)	40 (20-68)
Género	
Femenino	43 (93%)
Masculino	3 (7%)
Tamaño del tumor	
Microadenoma	37 (80%)
Macroadenoma	9 (20%)
Seguimiento (años)	7.8 (0.75-20.6)
Estado de la EC	
Activos	11 (24%)
Obesidad	5 (45%)
DM	3 (27%)
Inactivos	35 (76%)
Obesidad	20 (57%)
DM	13 (37%)

El grupo de sujetos con OM (Tabla 3) estuvo conformado por 10 mujeres y 2 hombres, con una edad media de 48 años (rango de 23 a 68 años), los cuales tuvieron un IMC > 40kg/m<sup>2</sup> (40.58-73.10 kg/m<sup>2</sup>, media 49.57 ± 8.6 kg/m<sup>2</sup>). Ninguno tenía historia de EC ni de DM. El nivel de CLU se encontró dentro de parámetros normales (3.88-71.8µg/día, media 28.09 ± 18.15µg/día).

<b>Tabla 3. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS SUJETOS CON OM</b>	
Edad (años)	48 (23-68)
Género	
Femenino	10 (83%)
Masculino	2 (17%)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	49.57 ± 8.6

Durante la PSDBD se encontraron los siguientes niveles de cortisol sérico: pacientes con EC activa:  $9.95 \pm 6.9 \mu\text{g/dL}$  (rango 1.89-24.70 $\mu\text{g/dL}$ ); pacientes con EC inactiva:  $2.98 \pm 4.5 \mu\text{g/dL}$  (rango 0.27-17.17 $\mu\text{g/dL}$ ); pacientes con OM:  $1.03 \pm 0.89 \mu\text{g/dL}$  (rango 0.23-2.85 $\mu\text{g/dL}$ ).

El nivel de cortisol fue  $\geq 1.8 \mu\text{g/dL}$  (considerado como positivo para EC durante el diagnóstico) en todos los pacientes con EC activa (sensibilidad del 100%, VPN 100%). Por otro lado, el análisis de los 35 pacientes con EC inactiva mostró que en 23 (66%) el cortisol fue  $< 1.8 \mu\text{g/dL}$  ( $0.65 \pm 0.29$ , rango 0.27-1.41 $\mu\text{g/dL}$ ), mientras que en los 12 (34%) restantes fue mayor a este nivel ( $7.45 \pm 5.62 \mu\text{g/dL}$ , rango 2.24-17.17 $\mu\text{g/dL}$ ; especificidad 65%, VPP 33%). Tomando en consideración que el nivel máximo de cortisol sérico durante la PSDBD en los pacientes con OM (sin EC) fue de 2.85 $\mu\text{g/dL}$ , se decidió utilizar un nivel de corte de  $\geq 3 \mu\text{g/dL}$  para analizar los resultados de la prueba en pacientes con EC inactiva. De esta manera se encontró que 27 pacientes (77%) tuvieron cortisol  $< 3 \mu\text{g/dL}$  ( $0.93 \pm 0.74 \mu\text{g/dL}$ , rango 0.27-2.94 $\mu\text{g/dL}$ ), mientras que en 8 (23%) fue  $\geq 3 \mu\text{g/dL}$  ( $9.91 \pm 5.38 \mu\text{g/dL}$ , rango 4.2-17.17 $\mu\text{g/dL}$ ); sensibilidad del 90%, especificidad del 77%, VPN de 96% y VPP de 55%.

Se analizó si existió asociación entre la presencia de obesidad y el resultado de la PSDBD en los pacientes con EC inactiva, encontrando la presencia de ésta (3 obesidad grado I, 4 obesidad grado II, 1 OM) en 8 de los 12 pacientes (67%) con cortisol  $\geq 1.8 \mu\text{g/dL}$ . Por otro lado, 12 de los 23 pacientes (52%) con cortisol  $< 1.8 \mu\text{g/dL}$  tuvieron algún grado de obesidad ( $p=0.32$ ) (Tabla 4). El análisis tomando en cuenta un nivel de cortisol sérico de  $3 \mu\text{g/dL}$  durante la PSDBD, mostró que 5 de los 8 pacientes con cortisol  $\geq 3 \mu\text{g/dL}$  tuvieron obesidad (2 obesidad grado I, 2 obesidad grado II y 1 OM), mientras que 15 de los 27

pacientes con cortisol <3µg/dL presentaron algún grado de obesidad (62% vs 55%,  $p=0.52$ ) (Tabla 4).

El análisis de asociación entre DM y el resultado durante la PSDBD en los 35 pacientes con EC inactiva, mostró la presencia de ésta en 6 de los 12 pacientes con cortisol  $\geq 1.8\mu\text{g/dL}$  (todos con HbA1c  $\geq 7\%$ ) y en 7 de los 23 pacientes con cortisol <1.8µg/dL (50% vs 30.4%,  $p=0.22$ ) (Tabla 4). Por otro lado, tomando en cuenta un nivel de corte de cortisol de 3µg/dL durante la PSDBD, se encontró la presencia de DM en 5 de los 8 pacientes con cortisol  $\geq 3\mu\text{g/dL}$  (todos con HbA1c  $\geq 7\%$ ) y en 8 de los 27 pacientes con cortisol <3µg/dL (62% vs 30%,  $p=0.11$ ) (Tabla 4).

<b>Tabla 4. RELACIÓN DE PSDBD CON OBESIDAD Y/O DM EN EC PACIENTES CON EC INACTIVA</b>						
	<b><math>\geq 1.8\mu\text{g/dL}</math> N = 12</b>	<b>&lt; 1.8µg/dL N = 23</b>	<b><i>p</i></b>	<b><math>\geq 3\mu\text{g/dL}</math> N = 8</b>	<b>&lt; 3µg/dL N = 27</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Obesidad (N = 20)</b>	8/12 (67%)	12/23 (52%)	0.32	5/8 (62%)	15/27 (55%)	0.52
<b>Diabetes (N = 13)</b>	6/12 (50%)	7/23 (30%)	0.22	5/8 (62%)	8/27 (30%)	0.11
<b>Sin Obesidad ni DM (N = 13)</b>	2/12 (17%)	11/23 (48%)	0.07	1/8 (12.5%)	12/27 (44%)	0.10

Durante el análisis de los 12 sujetos con OM se encontró que 10 (83%) tuvieron cortisol <1.8µg/dL (promedio  $0.66 \pm 0.30\mu\text{g/dL}$ , rango 0.23-1.33µg/dL), mientras que en 2 (17%) fue  $\geq 1.8\mu\text{g/dL}$  (en ambos casos de 2.85µg/dL).

Durante el estudio fue posible analizar los resultados de la PED en 22 pacientes con EC inactiva y en 8 sujetos sin EC con obesidad. Esta prueba fue positiva (incremento absoluto de ACTH  $\geq 6\text{pmol/L}$  después de la inyección de desmopresina) en 17 pacientes (77%) con

EC inactiva (Tabla 5), observando que un mayor número de pacientes con cortisol  $\geq 1.8\mu\text{g/dL}$  durante la PSDBD tuvo PED positiva (53%) en comparación con los que la tuvieron negativa (20%), sin embargo sin diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.21$ ). Por otro lado, la prueba fue positiva en 29%, mientras que negativa en 20% de los pacientes con cortisol  $\geq 3\mu\text{g/dL}$  ( $p=0.58$ ). Tampoco se observó diferencia estadísticamente significativa entre la proporción de pacientes que tuvieron la PED positiva o negativa tomando en cuenta la presencia de obesidad (65% vs 80%,  $p=0.47$ ) o DM (53% vs 20%,  $p=0.21$ ). Observamos que 6 de los 9 pacientes diabéticos tenían descontrol de DM con HbA1c  $\geq 7\%$  (Tabla 5).

<b>Tabla 5. PED EN PACIENTES CON EC INACTIVA Y SU RELACIÓN CON OBESIDAD Y/O DM</b>			
<b>Pacientes ( N=22 )</b>	<b>Prueba positiva N=17 (77%)</b>	<b>Prueba negativa N=5 (23%)</b>	<b><i>p</i></b>
Cortisol PSDBD $\geq 1.8\mu\text{g/dL}$	9 (53%)	1 (20%)	0.21
Cortisol PSDBD $\geq 3\mu\text{g/dL}$	5 (29%)	1 (20%)	0.58
Con Obesidad (N=16)	11 (65%)	4 (80%)	0.47
Con DM (N=10)	9 (53%)	1(20%)	0.21
Sin obesidad ni DM (N=5)	4 (24%)	1 (20%)	0.68

La PED fue positiva en la mitad de los pacientes obesos sin EC (N=4) (Tabla 6). Sólo uno de los 8 pacientes en los que se realizó la PED tenía cortisol  $\geq 1.8\mu\text{g/dL}$  durante la PSDBD, y el resultado de la PED fue negativo (Tabla 6).

<b>Tabla 6. PED EN SUJETOS CON OM</b>			
<b>Sujetos (N=8)</b>	<b>Prueba positiva</b>	<b>Prueba negativa</b>	<b><i>p</i></b>
	4 (50%)	4 (50%)	
Cortisol PSDBD $< 1.8\mu\text{g/dL}$	4 (100%)	3 (75%)	0.50
Cortisol PSDBD $\geq 1.8\mu\text{g/dL}$	0 (0%)	1 (25%)	
Cortisol PSDBD $< 3\mu\text{g/dL}$	4 (100%)	4 (100%)	
Cortisol PSDBD $\geq 3\mu\text{g/dL}$	0 (0%)	0 (0%)	No calculable

Tabla 7. PED EN PACIENTES CON EC INACTIVA						
No. paciente	EDAD (años)	GÉNERO	PSDBD (µg/dL)	PRUEBA DE DESMOPRESINA	DM	OBESIDAD
1	36	F	.28	POSITIVA	NO	GRADO 1
2	41	F	.28	POSITIVA	NO	NO
3	43	F	15.75	POSITIVA	HbA1c ≥7%	NO
4	30	F	1.00	POSITIVA	HbA1c <7%	GRADO 2
5	50	F	.85	POSITIVA	HbA1c ≥7%	GRADO 2
6	46	F	2.46	POSITIVA	NO	GRADO 2
7	59	F	17.17	POSITIVA	HbA1c ≥7%	MÓRBIDA
8	39	F	.47	POSITIVA	HbA1c <7%	GRADO 2
9	36	F	.85	POSITIVA	HbA1c <7%	MÓRBIDA
10	29	F	2.94	POSITIVA	NO	NO
11	26	F	4.97	POSITIVA	NO	GRADO 2
12	43	F	.61	POSITIVA	HbA1c ≥7%	GRADO 2
13	40	F	2.24	POSITIVA	NO	GRADO 2
14	49	F	4.20	POSITIVA	HbA1c ≥7%	NO
15	46	F	2.53	POSITIVA	HbA1c ≥7%	GRADO 1
16	51	F	5.52	POSITIVA	NO	NO
17	47	M	.88	POSITIVA	NO	NO
18	50	F	15.61	NEGATIVA	HbA1c ≥7%	GRADO 1
19	44	F	.47	NEGATIVA	NO	GRADO 1
20	40	F	.61	NEGATIVA	NO	GRADO 1
21	20	F	.54	NEGATIVA	NO	NO
22	38	F	.61	NEGATIVA	NO	GRADO 1
23	55	F	8.31	NO REALIZADA	HbA1c ≥7%	GRADO 1
24	68	F	7.79	NO REALIZADA	NO	GRADO 2
25	54	F	1.41	NO REALIZADA	HbA1c ≥7%	GRADO 1
26	35	F	.67	NO REALIZADA	NO	NO
27	49	F	.79	NO REALIZADA	NO	NO
28	32	M	.38	NO REALIZADA	NO	NO
29	39	F	.27	NO REALIZADA	NO	NO
30	36	F	1.04	NO REALIZADA	NO	NO
31	34	F	.32	NO REALIZADA	NO	MÓRBIDA
32	43	F	.99	NO REALIZADA	NO	NO
33	34	F	.43	NO REALIZADA	NO	NO
34	49	F	.46	NO REALIZADA	HbA1c ≥7%	GRADO 1
35	56	F	.84	NO REALIZADA	NO	NO

## DISCUSIÓN

La EC es una patología de muy baja prevalencia causada por un adenoma del corticotropo, siendo en la mayoría de los casos un microadenoma, lo que coincide con los hallazgos en la población estudiada, donde en el 80% de los casos se documentó un microadenoma hipofisario como causa de la EC <sup>(1-11, 17, 22)</sup>. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica y se asocia a una tasa global de remisión del 50-60%, sin embargo, se carece en la actualidad de una prueba considerada estándar de oro para la evaluación eficaz del estado de la enfermedad después del tratamiento <sup>(2-3, 8-9, 15)</sup>. En el seguimiento a largo plazo, suelen utilizarse pruebas como el CLU y la PSDBD, aunque esta última con una importante variabilidad en cuanto a los puntos de corte considerados, lo que puede causar una errónea clasificación de los pacientes durante el seguimiento <sup>(1, 5-6, 8, 10, 13, 15)</sup>. En la población estudiada, llamaba la atención que de los pacientes inactivos, un 34% tenía un cortisol durante la PSDBD  $\geq 1.8\mu\text{g/dL}$ , mayor al estipulado por muchos autores como criterio diagnóstico de hipercortisolismo endógeno <sup>(1-3,5-6)</sup>. También se analizó la información considerando  $3\mu\text{g/dL}$  como punto de corte, ya que ningún paciente con OM tuvo un nivel mayor durante la PSDBD, y así se encontró que 23% de los pacientes con EC inactiva tenían un nivel de cortisol mayor.

Parte de la variabilidad de la respuesta del cortisol durante la PSDBD se podría explicar por la asociación con ciertas entidades ampliamente descritas como causa de hipercortisolismo funcional, entre las que figuran la DM (sobre todo de mal control), la obesidad visceral, el alcoholismo, la anorexia nerviosa, la depresión y el síndrome de ovarios poliquísticos <sup>(2, 3, 6, 20-24)</sup>. Por lo anterior, en el presente estudio se trató de

correlacionar la menor supresión de cortisol durante la PSDBD con la presencia de obesidad y/o DM, ya que son patologías que suelen persistir en pacientes con EC incluso después de la resección del adenoma hipofisario. La prevalencia de obesidad encontrada en este estudio fue de 57%, similar a la reportada por Barahona y cols., mientras que la prevalencia de DM fue de 37%, mucho mayor al 4.5% descrito por el mismo autor<sup>(18)</sup>.

Aunque las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas, algunos datos llamaron la atención por la tendencia que presentaron. Del grupo de pacientes con EC inactivos y con PSDBD  $\geq 1.8\mu\text{g/dL}$ , 66% eran obesos, y el 50% tenía DM, todos con mal control de la DM por HbA1c  $\geq 7\%$ . Considerando a los mismos pacientes pero con un nivel de cortisol durante la PSDBD  $\geq 3\mu\text{g/dL}$ , un 62% eran obesos y el mismo porcentaje eran diabéticos, nuevamente todos con DM de mal control. Cabe mencionar que los únicos 3 pacientes con DM controlada y EC inactiva, tuvieron niveles de cortisol durante la PSDBD incluso  $\leq 1\mu\text{g/dL}$ .

En el grupo de OM ningún paciente tuvo determinación de CLU fuera de los rangos normales, similar a lo encontrado por Stewart y cols<sup>(28)</sup>, sin embargo en la mayor parte de la literatura se han reportado niveles de CLU moderadamente incrementados (menores a 4 veces el rango superior normal) en pacientes con obesidad<sup>(21-22, 25-26)</sup>.

Dos pacientes con OM presentaron un cortisol durante la PSDBD  $\geq 1.8\mu\text{g/dL}$ , lo que puede ir en relación al hipercortisolismo funcional asociado a la obesidad, ya que aunque fue una supresión menor que la considerada para sujetos sanos, ningún paciente presentó un cortisol  $\geq 3\mu\text{g/dL}$ . Lo anterior coincide con estudios previos que han reportado cierta superposición del resultado del cortisol durante la PSDBD en pacientes con pseudo-

Cushing y con EC, con tasas de falsos positivos que en obesos se han reportado alrededor del 13% <sup>(21, 22)</sup>; por otro lado, otras series no han encontrado diferencias en la respuesta del cortisol durante la PSDBD entre sujetos sanos y sujetos obesos <sup>(25, 28)</sup>.

La PED se ha propuesto en la evaluación postquirúrgica de los pacientes con EC para determinar curación y/o riesgo de recurrencia <sup>(5, 8-9, 11, 14, 16-17)</sup>, así como para diferenciar entre EC y estados de hipercortisolismo funcional <sup>(20-23, 30)</sup>. Se han utilizado distintos criterios para su interpretación, algunos incluyendo sólo la respuesta de ACTH, otros incluyendo el cortisol basal o el incremento del mismo posterior a la estimulación con desmopresina. Sin embargo, no se encontró algún estudio en la literatura que evaluara la utilidad de esta prueba en el seguimiento de los pacientes con EC sometidos a cirugía de hipófisis, y asociara los resultados con la persistencia de obesidad y/o DM, que idealmente ayudaría a distinguir estas entidades que pueden acompañarse de hipercortisolismo funcional de la persistencia de actividad de la enfermedad, sobre todo en el caso de los pacientes con una menor supresión del cortisol durante la PSDBD.

En el presente estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas durante la PED en el grupo de pacientes con EC inactiva ni en el grupo de OM. Llamó la atención que en los pacientes con EC inactiva que presentaron positividad a la prueba de desmopresina, el nivel de cortisol durante la PSDBD fue de  $3.10 \pm 4.71 \mu\text{g/dL}$ , siendo  $\geq 1.8 \mu\text{g/dL}$  en un 53%. En el grupo de OM todos los pacientes con prueba de desmopresina positiva tuvieron un nivel de cortisol durante la PSDBD incluso  $< 1 \mu\text{g/dL}$ . Tampoco se encontró alguna diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de obesidad y DM en los pacientes con EC inactiva y PED positiva, pero llamó la atención que el 67% de

pacientes con DM tenían HbA1c  $\geq 7\%$ . Nuestros resultados no coinciden con lo encontrado en la literatura, donde aparentemente la PED ha demostrado utilidad en diferenciar EC de estados de pseudo-Cushing, con una sensibilidad que ha variado entre 75% y 96.6% y una especificidad reportada entre 89.9% y 100%<sup>(20-23, 30)</sup>. Sin embargo los pocos estudios reportados han utilizado diferentes criterios de interpretación y los pacientes incluidos como pseudo-Cushing no se han limitado a DM y obesidad. Con lo anterior, cabe recalcar que en el presente estudio no se consideraron de manera particular otros estados de hipercortisolismo funcional que podrían ser sesgos en el análisis de los resultados.

Por otro lado, el tamaño de la muestra tan pequeño podría tener cierta implicación en la falta de diferencias estadísticamente significativas. Finalmente, consideramos que se necesitan estudios con mayor número de pacientes y que consideren el resto de estados de hipercortisolismo funcional para una mejor evaluación e interpretación de las pruebas bioquímicas implicadas.

## **CONCLUSIONES**

Hay varios mecanismos por los cuales los estados de hipercortisolismo funcional pueden presentar alteraciones en los niveles de cortisol sérico y urinario, sin embargo, estas alteraciones en dichas pruebas suelen ser elevaciones moderadas, mucho menores a las encontradas en pacientes con EC.

Existe gran variabilidad en el nivel de supresión de cortisol durante la PSDBD en los pacientes con EC inactiva, pero hasta el momento no se ha demostrado una franca asociación de un menor nivel de supresión de cortisol con actividad de la enfermedad vs estados de hipercortisolismo funcional en los pacientes tratados con resección quirúrgica

del adenoma, y los hallazgos de nuestro estudio no encontraron diferencias significativas, sólo una tendencia de mayor obesidad y DM mal controlada en pacientes con niveles de cortisol durante la PSDBD mayores a los considerados normales para sujetos sanos o curados.

La PED tampoco mostró utilidad en distinguir pacientes con pseudo-Cushing de pacientes con EC, aunque sólo se realizó en pacientes con EC inactiva, lo cual podría contribuir a la ausencia de resultados significativos.

Se propone la realización de estudios con un mayor número de pacientes enfocados en la evaluación bioquímica de pacientes con EC tratada con cirugía de hipófisis, tomando en cuenta la presencia de estados de pseudo-Cushing y analizando la probable relación con la alteración en las pruebas realizadas durante el seguimiento.

## REFERENCIAS

1. Nieman LK et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:1526-1540.
2. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2008;37:135-149.
3. Bertagna X, Guignat L, Groussin L, Bertherat J. Cushing's disease. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2009;23:607-623.
4. Sharma ST, Nieman LK. Cushing's Syndrome: All Variants, Detection and Treatment. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2011;40:379-391.
5. Arnaldi G et al. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5593-5602.
6. Espinosa de los Monteros AL et al. Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing. *Revista de Endocrinología y Nutrición.* 2007;15:S3-S12.
7. Groote Veldman R, Frölich M, Pincus SM, Veldhuis JD, Roelfsema F. Apparently Complete Restoration of Normal Daily Adrenocorticotropin, Cortisol, Growth Hormone and Prolactin Secretory Dynamics in Adults with Cushing's Disease after Clinically Successful Transsphenoidal Adenectomy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:4039-4046.

8. Czepielewski MA, Rollin GA, Casagrande A, Ferreira NP. Criteria of Cure and Remission in Cushing's Disease: An Update. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(8):1362-1372.
9. Pivonello R et al. Cushing's Syndrome: Aftermath of the Cure. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(8):1381-1391.
10. Biller B et al. Treatment of Adrenocorticotropin-Dependent Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93:2454-2462.
11. Valéro R, Vallette-Kasic S, Conte-Devolx B, Jaquet P, Brue T. The desmopressin test as a predictive factor of outcome after pituitary surgery for Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2004;151:727-733.
12. Estrada J et al. The Complete Normalization of the Adrenocortical Function as the Criterion of Cure after Transsphenoidal Surgery for Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(12):5695-5699.
13. Pereira AM, et al. Long-Term Predictive Value of Postsurgical Cortisol Concentrations for Cure and Risk of Recurrence in Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5858-5864.
14. Dall'Asta C, Barbetta L, Bonavina L, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Recurrence of Cushing's Disease preceded by the reappearance of ACTH and Cortisol responses to Desmopressin Test. *Pituitary.* 2004;7:183-188.
15. Valassi E et al. Delayed Remission after Transsphenoidal Surgery in Patients with Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):601-610.
16. Colombo P et al. Usefulness of the desmopressin test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's disease. *Eur J Endocrinol.* 2000;143:227-234.
17. Losa M et al. Desmopressin stimulation test before and after pituitary surgery in patients with Cushing's disease. *Clinical Endocrinology.* 2001;55:61-68.
18. Barahona MJ, Resmini E, Sucunza N, Webb, SM. Diagnosis of Cure in Cushing's Syndrome: Lessons from Long-Term Follow-Up. *Front Horm Res.* 2010;38:152-157.
19. Martínez Cruz Nayeli. "Respuesta clínica después del tratamiento primario con cirugía de hipófisis en pacientes con enfermedad de Cushing". Tesis de especialización en Endocrinología, Facultad de Medicina, UNAM. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. 2010. No Registro SIRELCIS R-2011-3601-6.
20. Moro M, Putignano P, Losa M, Invitti C, Maraschini C, Cavagnini F. The Desmopressin Test in the Differential Diagnosis between Cushing's Disease and Pseudo-Cushing States. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:3569-3574.
21. Romanholi D, Salgado LR. Estados de Pseudo-Cushing. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(8):1303-1313.
22. Pecori Giraldo F et al. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *Clinical Endocrinology.* 2007;66:251-257.
23. Tirabassi G, Faloia E, Papa R, Furlani G, Boscaro M, Arnaldi G. Use of the Desmopressin Test in the Differential Diagnosis of Pseudo-Cushing State from Cushing's Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:1115-1122.

24. Chiodini I et al. Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case-control study in hospitalized patients. *Eur J Endocrinol.* 2005;153:837-844.
25. Rask E et al. Tissue Specific Changes in Peripheral Cortisol Metabolism in Obese Women: Increased Adipose 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 Activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3330-3336.
26. Anagnostis P, Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Mikhailidis DP. The Pathogenetic Role of Cortisol in the Metabolic Syndrome: A Hypothesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2692-2701.
27. Wake DJ, Walker BR. Inhibition of 11 $\beta$ -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Obesity. *Endocrine.* 2006;29(1):101-108.
28. Stewart PM, Boulton A, Kumar S, Clark P, Shackleton C. Cortisol Metabolism in Human Obesity: Impaired Cortisone Cortisol Conversion in Subjects with Central Adiposity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:1022-1027.
29. Chiodini I et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal activity in type 2 diabetes mellitus: role of autonomic imbalance. *Metabolism Clinical and Experimental.* 2006;55:1135-1140.
30. Tirabassi G, Papa R, Faloi E, Boscaro M, Arnaldi G. Corticotropin-releasing hormone and desmopressin tests in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing state: a comparative study. *Clinical Endocrinology.* 2011;75:666-672.

## ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
 UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES SIGLO XXI  
 SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

Nombre		Edad	
Afiliación		Género	

CLÍNICA AL DIAGNÓSTICO			POST CIRUGÍA		
	SI	NO		SI	NO
Diabetes mellitus					
Obesidad					

Fecha de Dx		Fecha de Qx			
Tamaño adenoma al Dx		Cirujano			

Fecha	Talla	Peso	IMC	HbA1c	Glucosa

FECHA	CLU	CORT POST 1MG DXM	PRUEBA CON dDavp			
			BASAL ACTH/CORTISOL		POST Ddavp ACTH/CORTISOL	

## ANEXO 2. DESCRIPCIÓN DE PRUEBAS BIOQUÍMICAS

### Prueba de supresión con dosis baja de Dexametasona (PSDBD)

Fundamento: La administración oral de una dosis baja y única de glucocorticoides suprime intensamente el cortisol endógeno cuando el sistema hormonal HHS no está alterado.

Se realiza de manera ambulatoria.

Se pide al sujeto en estudio la toma de 2 tabletas de 0.5mg de dexametasona a las 23:00hs.

Al día siguiente se toma muestra sérica a las 8:00hs para determinación de niveles de cortisol.

Para fines interpretativos del actual estudio, se considera una supresión normal un nivel de cortisol sérico matutino post 1mg de dexametasona  $\leq 1.8\mu\text{g/dL}$ .

### Prueba de estimulación con desmopresina (PED)

Fundamento: La administración de 10mg IV de desmopresina a pacientes con EC tratados con resección quirúrgica del adenoma y sin datos de actividad de la enfermedad, podría identificar a los pacientes con incremento en la incidencia de recaídas, así como también ha mostrado alta especificidad y sensibilidad para identificar a pacientes con EC de pacientes con pseudo Cushing.

Se realiza de manera ambulatoria.

Se toman muestras séricas para determinación de cortisol y ACTH 15 min antes de la inyección de desmopresina y justo antes de la misma (-15min, 0 min).

Se inyectan 10 $\mu\text{g}$  IV de desmopresina en bolo.

Se toman muestras séricas para determinación de cortisol y ACTH a los minutos 15min, 30min y 60min después de la inyección de desmopresina.

Para fines interpretativos del actual estudio, se considera a la ACTH basal como el promedio de las determinaciones a los -15min y 0 min.

Se considera como prueba positiva la presencia de elevación de ACTH mayor a 6 pmol/L en cualquier determinación posterior a la inyección de 10 $\mu\text{g}$  IV de desmopresina.