



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**
Facultad de Medicina

Facultad de Medicina



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRAN**

TESIS

**Tasas de remisión de la enfermedad de Cushing
en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán.**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

ENDOCRINOLOGÍA
P R E S E N T A

Gustavo Enrique Marciaga Real

DIRECTOR DE TESIS: Dr. Francisco Javier Gómez Pérez
Dr. Juan Manuel Ríos Torres
Dra. Paloma Almeda Valdés

MÉXICO, D.F.

2014





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.

AUTORIZACIÓN



INCMNSZ
 INSTITUTO NACIONAL
 DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
 DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
 DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
 México, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León
 Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador
 Zubirán (INCMNSZ)

Dr. Francisco Javier Gómez Pérez
 Jefe del departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto Nacional de Ciencias
 Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
 Profesor titular del curso y residencia de Endocrinología
Director De Tesis.

Dr. Juan Manuel Ríos Torres
 Médico Titular del Departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto Nacional de
 Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Asesor de Tesis.

Dra. Paloma Almeda Valdés
 Médico Titular del Departamento de Endocrinología y Metabolismo Instituto Nacional de
 Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ)
Co-asesora de Tesis.

Agradecimientos

A Dios, a mi familia, mis maestros y a todos mis amigos por las enseñanzas y apoyo brindado durante la carrera.

ÍNDICE

• MARCO TEÓRICO.....	5
• JUSTIFICACIÓN	13
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
• HIPÓTESIS.....	15
• OBJETIVOS.....	16
• PACIENTES Y MÉTODO.....	17
• RESULTADOS	22
• DISCUSIÓN	27
• CONCLUSIONES	29
• BIBLIOGRAFÍA	30
• ANEXOS.....	35

MARCO TEORICO

Introducción

La enfermedad de Cushing es causada por tumores que secretan corticotropina (ACTH) en la glándula hipófisis. Estos tumores en la mayoría de los casos tienen un comportamiento benigno y son por lo general microadenomas (< 10 mm de diámetro).

La terapia primaria es la cirugía transesfenoidal. Los pacientes que no mejoran con el primer tratamiento se pueden tratar, ya sea repitiendo la cirugía transesfenoidal, con terapia médica, radioterapia, o como último recurso, con adrenalectomía quirúrgica o médica.

La adenomectomía transesfenoidal es actualmente el tratamiento quirúrgico de elección para la enfermedad de Cushing. Cuando tiene éxito, el paciente alcanza la remisión y muchas veces conserva la función hipotalámica - hipófisis - adrenal normal¹. Tradicionalmente, el procedimiento implica la exploración transesfenoidal ya sea a través de un abordaje endonasal, seguido por el uso de un microscopio que permite la visión binocular. Más recientemente, el uso de un endoscopio, que no proporciona visión binocular, se ha recomendado, pero no se ha demostrado su superioridad².

La extensión de la cirugía varía. Lo ideal sería que se extirpara todo el tumor, respetando el tejido pituitario normal. Sin embargo, en pacientes adultos en los que un microadenoma no puede ser identificado en el momento de la cirugía y para quienes la fertilidad no es un problema, entre 80 a 90% de la hipófisis debe ser reseca, dejando una pequeña porción unida al tallo.

La decisión de operar no debe depender de la demostración radiográfica del tumor. La tomografía computada de alta resolución, con cortes finos y realce de contraste, detecta solamente un tercio de los microadenomas, que aparecen como lesiones hipodensas tras la administración del contraste^{3,4,5}. Mientras que las proyecciones coronales de resonancia magnética de alta resolución con administración de gadolinio revelan microadenomas en aproximadamente el 60% de los pacientes y han sustituido en gran medida a la tomografía para la localización^{6,7}. Cabe destacar que los falsos positivos de resonancia magnética o tomografía se pueden obtener en el 10% de los sujetos sin trastornos endocrinos, que pueden tener adenomas no funcionales⁸. Escaneos falsos negativos pueden ocurrir en pacientes con una silla vacía⁹. Algunos

microadenomas que no se pueden visualizar con la resonancia magnética preoperatoria se pueden identificar usando ultrasonografía intraoperatoria¹⁰. La demostración radiográfica preoperatoria del tumor mejora la probabilidad de curación en algunos pero no todos los centros; otros posibles factores, como la experiencia técnica podrían explicar las diferencias entre las tasas de remisión.

La medición de gradientes de ACTH en los dos senos durante el cateterismo de senos venosos petrosos inferiores se ha utilizado como una estrategia para localizar el tumor (predecir el lado correcto del tumor de la hipófisis). Sin embargo, en un estudio de adultos, el muestreo del seno petroso inferior predijo el sitio correcto del tumor solamente en el 62 a 80% de 79 pacientes, dependiendo de la simetría de drenaje venoso¹¹.

El reemplazo de glucocorticoides preoperatorio no es necesario a menos que la producción de cortisol haya sido bloqueada por inhibidores de las enzimas adrenales^{12,13}, pero los patrones de práctica son variables. Algunos cirujanos no administran glucocorticoides, mientras que otros dan reemplazo de glucocorticoides durante la cirugía y de uno a tres días después de la operación para evitar los síntomas y signos de la abstinencia de los esteroides. No se han realizado comparaciones de las ventajas de uno u otro enfoque. La terapia con glucocorticoides perioperatoria prácticamente no implica ningún riesgo para el paciente, excepto que debe ser detenida durante 24 horas, antes de medirse el cortisol sérico para evaluar la curación.

Los pacientes que cumplen el criterio para la cirugía exitosa pueden presentar hipocortisolemia por hasta 12 meses después de la adenomectomía y requieren terapia de reemplazo con glucocorticoides.

Entre las complicaciones quirúrgicas más comunes está la diabetes insípida central transitoria, se informan tasas hasta del 22%¹⁴. Por el contrario, la diabetes insípida permanente se produce en sólo un pequeño porcentaje de pacientes, incluso entre aquellos que tienen una resección subtotal de la glándula, aunque la resección más extensa puede aumentar la incidencia de la diabetes insípida permanente hasta en un 25%. La diabetes insípida permanente está acompañada típicamente por alteración de la secreción de otras hormonas de la hipófisis anterior, particularmente de tiotropina (TSH)¹⁵. La hiponatremia se produce en 8 a 24% de los pacientes, presentándose entre el

primero al décimo día después de la operación, con la antidiuresis máxima en el día siete¹⁶.

Otras complicaciones, aparte de la morbilidad relacionada con la cirugía, incluyen la trombosis venosa y la infección. Dado que el riesgo de complicaciones tromboembólicas se incrementa en el síndrome de Cushing, la profilaxis perioperatoria está justificada en pacientes que no deambulan adecuadamente.

En neurocirujano experimentado con la cirugía transesfenoidal para los pacientes con enfermedad de Cushing puede lograr una tasa de curación inicial de entre 80 a 90 % con microadenomas¹⁷, pero menor del 60 % en pacientes con macroadenomas^{18,19,20}. Un metanálisis de 18 informes desde 1995 mostró una tasa de remisión general inicial para microadenomas y macroadenomas del 79%²¹.

Los neurocirujanos con menos experiencia pueden tener una tasa de curación muy baja²². Las tasas de curación con microadenomas dependen de la confirmación patológica de un adenoma y de la demostración inequívoca de remisión después de la resección, ya que en aproximadamente la mitad de estos tumores no se pueden obtener imágenes antes de la cirugía²³.

Aparte de la falta de experiencia, las razones del fracaso de la cirugía son las siguientes:

1. No se puede ver todo el contenido de la silla turca en la cirugía, de modo que una parte del tejido adenomatoso puede pasar desapercibido. La diligente exploración de toda la glándula es adecuada, si el tumor no se reconoce inicialmente.
2. Puede estar presente hiperplasia difusa de corticotropos. Sin embargo, esto es extremadamente raro.
3. El adenoma puede encontrarse en el tallo hipofisario, que no es fácilmente accesible para el cirujano. Esto ocurrió en 10 de 516 pacientes en una serie publicada, aunque todos fueron removidos con éxito, con la preservación de la función pituitaria en nueve pacientes²⁴.
4. Los adenomas que surgen en la superficie de la glándula tienden a ser localmente invasivos y las células tumorales en los intersticios de la duramadre o en el seno cavernoso no pueden ser extirpadas quirúrgicamente^{25,26,27}.

5. En raras ocasiones, los adenomas que surgen en sitios ectópicos pueden ser la causa del síndrome de Cushing. Los adenomas que secretan ACTH en raras ocasiones pueden estar ubicados dentro del lóbulo posterior de la glándula pituitaria²⁸.

No hay consenso sobre los criterios de remisión después de la cirugía transesfenoidal para la enfermedad de Cushing. Cuando son evaluados en el postoperatorio inmediato, los pacientes con elevaciones persistentes en cortisol en orina, con seguridad no entran en remisión. Sin embargo, el resto de los pacientes muestran un espectro de características bioquímicas que van desde hipoadrenalismo, con el cortisol y ACTH indetectables, a niveles de ACTH y cortisol de aparentemente normales.

Cuando se juzga por los resultados a largo plazo, los pacientes con un cortisol sérico postoperatorio menos de 50 nmol/l (1.8 mcg/dl), tienen las más altas tasas de remisión a largo plazo, hasta de 85 a 100%^{29,30,31}. Como se ha señalado, las tasas de curación iniciales de hasta 80 a 90% después de adenectomía transesfenoidal, son basadas en concentraciones de cortisol sérico postoperatorio <5 mcg/dl (138 nmol/l) dentro de los 14 primeros días de la cirugía^{32,33}.

Existe una variedad de factores que influyen en el valor de cortisol postoperatorio inmediato como lo son:

1. Los corticotropos normales de pacientes con hipercortisolismo leve o intermitente pueden no suprimirse lo suficiente como para causar hipocortisolismo después de la resección completa del tumor. La dinámica de cortisol normal en estos pacientes refleja una función adrenal normal y sin tumor residual. Esto se puede inferir a partir de la documentación de un patrón de cortisol diurno normal, en comparación con el patrón relativamente invariante en pacientes con enfermedad de Cushing persistente.
2. La concentración de ACTH de plasma, y por lo tanto la concentración de cortisol sérico, dependen del número de adenomatosos restantes inmediatamente después de la cirugía. El número puede ser demasiado bajo para estimular la secreción de cortisol detectable, ya sea basalmente o en respuesta a la estimulación, pero puede ser suficiente para sobrevivir, se multiplican lentamente y, finalmente, reconstituir un adenoma lo suficientemente grande para causar una enfermedad de Cushing recurrente.

3. Los niveles altos de cortisol inhiben la secreción de ACTH a partir de células tumorales restantes y por lo tanto posiblemente conducen a una supresión de cortisol falsamente tranquilizante.

Algunos pacientes parecen tener una remisión tardía y la evaluación postoperatoria precoz de la concentración de cortisol en suero no es suficiente para predecir el resultado, como lo demuestran la siguiente observación:

- Algunos pacientes muestran una disminución gradual de cortisol durante los tres primeros meses después de la cirugía, lo que posiblemente indica necrosis progresiva de las células tumorales restantes. Sin embargo, el cortisol sérico había disminuido hasta <1.8 mcg/dl a los tres meses después de la cirugía y todos permanecieron en remisión durante ocho años de seguimiento³⁴.

En general, los pacientes con macroadenomas tienen tasas de curación más bajas.

- A modo de ejemplo, de 137 pacientes con microadenomas intervenidos en un solo centro, 123 (90%) se curaron inicialmente. De ellos, siete (6%) tuvieron una recurrencia durante un período medio de seguimiento de seis años, (rango de 1 a 11 años). En contraste, de diecisiete pacientes que tenían macroadenomas, 11 (65 %) fueron curados inicialmente; 3 de los 11 (27%) tuvieron una recurrencia tardíamente.

- En otro estudio, la remisión inicial fue reportada en cinco de ocho pacientes con macroadenomas extendiéndose más allá de la silla turca (63%) y en 43 de los 52 con macroadenomas intraselares (83%)³⁵. Ambos de estos estudios definieron curación quirúrgica como uno cortisol sérico postoperatorio <5 mcg/dl. Una variedad de criterios se han utilizado para evaluar la curación después de la cirugía transesfenoidal. El cortisol sérico debe determinarse a las 8 am, al menos 24 horas después de la última dosis fisiológica de glucocorticoides, a partir de tres a siete días después de la cirugía, para evaluar la remisión³⁶. Idealmente, las mediciones se obtienen para tres días consecutivos sin tratamiento con glucocorticoides.

Los criterios de curación más rigurosos son:

1. Una concentración de cortisol sérico indetectable
2. Una concentración de ACTH en plasma indetectable

Aunque una concentración extremadamente baja de cortisol sérico (< 1.8 mcg/dl, 50 nmol/l) es el mejor indicador de la curación, algunos pacientes con

concentraciones bajas pero detectables de cortisol sérico luego de suprimir con dosis bajas de dexametasona (2 a 4 mcg/dl [55-110 nmol/l]) permanecen en remisión, al igual que aquellos con valores de cortisol <5 mcg/dl (138 nmol/l).

Sin embargo, una concentración de cortisol sérico detectable persistentemente, a pesar de presentar una disminución importante de la concentración preoperatoria, puede representar una resección incompleta y un mayor riesgo de recurrencia. En estos pacientes, es necesario una vigilancia a través de la medición de cortisol, cada una a dos semanas durante hasta tres meses y puede revelar una disminución a menos de 50 nmol/l (1.8 mcg/dl). Los pacientes con concentración de cortisol postoperatorio totalmente suprimida pueden requerir sustitución con glucocorticoides, lo ideal es 10 mg o menos de hidrocortisona al día por la mañana para evitar la supresión de los corticotropos. Se debe obtener la muestra de sangre antes de tomar la dosis de hidrocortisona en la mañana. Si la concentración de cortisol sérico es indetectable, el paciente se considera en remisión.

La medición de la excreción urinaria de cortisol en 24 horas puede ser útil, ya que confirma la concentración de cortisol sérico. La recolección de orina debe comenzar al menos 24 horas después de la última dosis de hidrocortisona; una dosis de mantenimiento pequeña (0.25 a 0.5 mg) de dexametasona puede ser utilizada como sustitución durante la recolección. La excreción de menos de <10 mcg/día (28 nmol/día) es consistente con la curación.

El manejo de los pacientes con valores postoperatorios intermedios en suero o plasma cortisol se debe individualizar. Si hay una razón para sospechar la presencia de tejido tumoral residual y que los valores normales reflejan la secreción de ACTH por el tumor, la medición de cortisol salival en la medianoche puede ser útil, ya que es probable que sea anormal con enfermedad persistente. La falta de supresión de cortisol a la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona puede ayudar a confirmar la sospecha de una enfermedad persistente.

La verdadera tasa de curación a largo plazo no se conoce con certeza, en parte, debido a los diferentes criterios de curación y también por el seguimiento inadecuado^{37,38,39,40}. El intervalo promedio reportado a la recurrencia es de aproximadamente 40 meses. Sin embargo, esta cifra es, en parte, secundaria a la relativamente corta duración del seguimiento de muchos pacientes.

Otras pruebas hormonales también proporcionan información pronóstica. En un estudio la tasa de recurrencia aumentó de 11% en los pacientes que tenían valores de cortisol urinario postoperatorios de 20 mcg/día o menos, al 36% cuando el valor estaba por encima de 35 mcg/día (rango normal de 20 a 48 mcg/día). Del mismo modo, la tasa de recurrencia aumentó de 8% en los pacientes con una concentración de ACTH en plasma de 20 pg/ml o menos, a 53 % en aquellos con una concentración de ACTH en plasma de 35 pg/ml o más (rango normal hasta 100 pg/ml).

Todos los pacientes deben ser reevaluados anualmente durante varios años y con menos frecuencia a partir de entonces. La reevaluación debe incluir mediciones de cortisol salival nocturno, un cortisol urinario de 24 horas y/o la prueba de supresión con 1 mg de dexametasona, utilizando los mismos criterios que para el diagnóstico⁴¹.

Para los pacientes con enfermedad persistente después de la cirugía, se deben de revisar primero los resultados de patología. Si un tumor no está presente en la patología, es prudente revisar los resultados de las pruebas para el diagnóstico diferencial.

Cinco opciones terapéuticas se mantienen en los pacientes no alcanzan curación:

1. Repetir la resección del adenoma corticotropo residual, sobre todo si el tumor residual es visible en la resonancia magnética. La reoperación tiene una tasa de éxito menor que la cirugía inicial y muchos desarrollan otras deficiencias hormonales como resultado del segundo procedimiento^{42,43}.
2. Radiación de la glándula pituitaria.
3. El tratamiento médico.
4. Adrenalectomía: médica o quirúrgica.
 - a. Adrenalectomía médica con mitotano en conjunción con radiación.
 - b. Adrenalectomía quirúrgica en conjunción con radiación.

La elección de la terapia es individualizada. Por ejemplo, si una mujer joven que desea fertilidad podría optar por tener adrenalectomía o repetir la exploración transesfenoidal para evitar el hipogonadismo asociado a la radioterapia o la teratogenicidad propia del mitotano. Un paciente con hipercortisolismo extremo podría optar adrenalectomía para lograr un rápido control del cuadro.

La radioterapia es de elección cuando la cirugía hipofisaria ha fallado. Además, puede ser considerada como la terapia inicial en los niños, ya que en ellos la cirugía transesfenoidal no es tan exitosa^{44,45}.

Para juzgar la eficacia de la radioterapia, el inhibidor de la esteroidogénesis, se puede detener por unos días y medir el cortisol en orina de 24 horas.

La radiación de la hipófisis es un procedimiento no invasivo que tiene pocos efectos adversos. También parece reducir la incidencia del síndrome de Nelson en los pacientes que no se curan y deben ser sometidos a adrenalectomía médica o quirúrgica^{46,47}.

La radiación pituitaria como tratamiento primario se puede resumir de la siguiente manera:

- Aproximadamente el 80 por ciento de los niños se curan.
- La tasa de curación en los adultos es de 15 a 53%⁴⁸.
- El 25-30% de los adultos no mejoran y requieren tratamiento adicional o un inhibidor de la enzima suprarrenal.

En contraste con la reducción casi inmediata en ACTH y la secreción de cortisol después del éxito de la cirugía pituitaria, los beneficios máximos de la radiación pituitaria no ocurren hasta los 9 a 12 meses y en ocasiones hasta después de 18 a 24 meses.

Los efectos secundarios graves secundarios a la radioterapia son raros, menos de 5% de los pacientes desarrollan deficiencia hormonal, y muchas veces ocurre años después de la radiación. El hipopituitarismo fue más frecuente en pacientes en quienes la cirugía transesfenoidal no funcionó^{49,50}. La radiocirugía estereotáctica conocida como radiocirugía estereotáctica con bisturí de rayos gamma de ⁶⁰Co o el acelerador lineal con cuchillo de fotones es otra opción de tratamiento. Estos instrumentos pueden entregar más de 100 Gy (10000 rad) de radiación con gran precisión en una sesión de tratamiento^{51,52}. Los efectos secundarios pueden surgir con radiación estereotáctica, es posible que se produzcan dentro de los dos años de tratamiento, aunque el tiempo medio es de cinco años.

La radiocirugía estereotáctica es más conveniente para los pacientes, ya que requieren sólo uno o dos tratamientos, pero es generalmente más cara que la radioterapia convencional. No hay datos suficientes para saber si el perfil de efectos secundarios es diferente entre las dos.

JUSTIFICACIÓN:

El conocer las tasas de efectividad de la cirugía transesfenoidal en el control de la enfermedad de Cushing en nuestro instituto, nos permitirá compararlo con otras series publicadas en la literatura nacional e internacional y así poder determinar si se cumplen los estándares necesarios para lograr la remisión en esta modalidad de tratamiento.

Estos hallazgos nos permitirán recapitular el flujograma de tratamiento basado en datos locales y además valorar la efectividad de otras opciones tales como la adrenalectomía bilateral y la radioterapia. Logrando así un mayor y más rápido control del hipercortisolismo en los pacientes afectados y mejor control de comorbilidades asociadas a esta enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La enfermedad de Cushing es una enfermedad que conlleva una gran cantidad de desequilibrios metabólicos tales como desordenes de glicemia, deterioro de la densidad mineral ósea, hipertensión arterial, alteración en el metabolismo de los lípidos, trastornos psiquiátricos, alteraciones de la coagulación, entre otros. Todos estos desordenes llevan a un rápido deterioro de la salud con efectos a corto y largo plazo junto a una pobre calidad de vida en el paciente.

El control permanente de esta secreción de cortisol estimulada por una secreción excesiva de hormona adenocorticotropa secretada por un adenoma hipofisario se logra rápidamente con la resección del mismo a través del abordaje transesfenoidal.

No contamos con datos de nuestro Instituto sobre las tasas de remisión de enfermedad de Cushing, las cuales son importantes para determinar un pronóstico local de esta enfermedad y sobre todo al momento del manejo de recidivas, en donde se puede optar entre una nueva intervención quirúrgica, la realización de adrenalectomía bilateral u ofrecer radioterapia.

Junto a esta tasa de efectividad, también valoraremos que factores afectan positivamente y negativamente dicha tasa y determinar a través de una perspectiva histórica, cómo ha evolucionado el éxito de esta cirugía en el tiempo luego de la adquisición de nuevos conocimientos sobre el tema y nuevas tecnologías.

HIPOTESIS

En los casos tratados en el INCMNSZ con enfermedad de Cushing la cirugía transesfenoidal es la modalidad de tratamiento asociada a mayor tasa de curación.

OBJETIVOS

Objetivo primario

1. Evaluar la efectividad de los diversos tratamientos para la resolución de la enfermedad de Cushing.

Objetivos secundarios

1. Determinar la tasa de recidiva de la cirugía transesfenoidal y los factores de buen pronósticos asociados.
2. Establecer desde una perspectiva histórica la efectividad de la cirugía transesfenoidal en la enfermedad de Cushing.
3. Definir cuáles son las complicaciones más frecuentes de la cirugía transesfenoidal
4. Definir cuáles son las complicaciones más frecuentes de la radioterapia (convencional y radiocirugía)
5. Evaluar las principales complicaciones de la enfermedad de Cushing y su reversibilidad luego de un efectivo tratamiento.

PACIENTES Y METODOS

a) DISEÑO DEL ESTUDIO: estudio comparativo, observacional, de procedimiento, transversal, retrolectivo.

b) PARTICIPACION DE LOS INVESTIGADORES: Estudio observacional.

c) UNIVERSO DE ESTUDIO: Se revisaron expedientes clínicos desde el período de 1980 a 2013 en el Instituto de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, con el diagnóstico de enfermedad de Cushing.

Criterios de Inclusión:

Se incluirán a todos los pacientes diagnosticados con enfermedad de Cushing y tratados con cirugía transesfenoidal, radioterapia u otro método de tratamiento en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán durante el periodo de 1980 a 2013.

Criterios de Exclusión

Se excluirán a pacientes con diagnóstico de síndrome de Cushing cuyas pruebas diagnósticas no confirmen el diagnóstico de enfermedad de Cushing, que en la evolución se haya encontrado otra fuente de hipercortisolismo endógeno o no hayan tenido seguimiento en nuestro Instituto.

d) DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Se analizaron en forma retrolectiva expedientes en archivos del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas Salvador Zubirán en el período de enero 1980 a enero de 2014, que habían sido diagnosticados con enfermedad de Cushing ya sea por pruebas hormonales dinámicas o por imágenes cerebrales. En este trabajo no se realizó alguna maniobra o intervención en particular, únicamente recolección de datos.

En todos los pacientes el diagnóstico de enfermedad de Cushing fue sugerido por los síntomas asociados al exceso de cortisol, tales como hipertensión arterial, disglucemia, dislipidemia, eventos trombóticos, depresión y disminución

de la densidad mineral ósea, los cuales fueron identificados y se determinó su remisión posterior a la curación de la enfermedad de Cushing.

La confirmación bioquímica del diagnóstico se realizó mediante la demostración de hipercortisolismo endógeno a través de la prueba de cortisol post 1mg de dexametasona, donde se administra VO a las 11:30pm y se mide cortisol a las 8am del día siguiente, con valores <1.8 mcg, se descarta hipercortisolismo y un valor >5 mcg se considera sugestivo de hipercortisolismo.

En caso de demostrar exceso de cortisol, se lleva a una prueba hormonal dinámica de localización, ya sea la prueba de infusión con dexametasona por 7 días (prueba de Liddle) o la prueba de infusión por 7 hrs con dexametasona.

Una vez localizado el origen del hipercortisolismo, ya sea primario o secundario, se procede a la realización de pruebas de imágenes como la resonancia magnética nuclear con protocolo de hipófisis. Se valora características físicas del tumor como tamaño e invasión a tejidos circundantes.

Al completar el abordaje diagnóstico, se inicia bloqueo adrenal con ketoconazol y aminoglutenide, hasta realizar tratamiento definitivo como lo es la hipofisectomía transesfenoidal, adrenalectomía bilateral o radioterapia local. En cada una de estas opciones se valoró complicaciones asociadas a dichos procedimiento y tasas de efectividad de las mismas.

La efectividad del tratamiento fue determinado por criterios de curación como cortisol am postquirúrgico menos de 5 ug/dl, cortisol en orina de menos de 90 ug/día, cortisol menos de 1.8 ug/dl post 1mg de dexametasona.

En cuanto a la cirugía hipofisaria transesfenoidal también se valoró características inherentes al acto quirúrgico que pueden afectar el desenlace de enfermedad como la tinción ACTH de pieza quirúrgica, el tipo cirugía, el uso de endoscopia en la cirugía, la identificación intraoperatoria del adenoma y experiencia del cirujano.

.e) TAMAÑO DE LA MUESTRA

Muestra consecutiva de todos los casos registrados en el archivo clínico del INCMNSZ.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó estadística descriptiva con promedio y desviación estándar o mediana e intervalo intercuartil de acuerdo a la distribución de las variables. Las variables cualitativas se comparan con chi cuadrada o la prueba exacta de Fisher según corresponda. Las variables cuantitativas paramétricas fueron comparadas con la prueba t de Student para muestras independientes y para las no paramétricas U de Mann Whitney para las independientes o Wilcoxon para las pareadas. Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa. Se utilizó el programa de estadística SPSS 20.

MEDIDAS BIOQUÍMICAS Y ANTROPOMÉTRICAS (VARIABLES)

a) Desenlaces primarios

- Remisión postquirúrgica. Los criterios de curación son cortisol am postquirúrgico menos de 5 ug/dl, cortisol en orina de menos de 90 ug/día, cortisol menos de 1.8 ug/dl post 1mg de dexametasona. Cualquier método utilizado que no cumpla estos parámetros será considerado falla al tratamiento.
- Factores pronósticos de remisión postquirúrgico: Se refiere a aspectos que pueden estar involucrados en la cura bioquímica luego de la hipofisectomía transesfenoidal, tales como visibilidad del adenoma en resonancia magnética o tomografía computada, tamaño del adenoma, invasión a tejidos adyacentes, tinción ACTH en pieza quirúrgica, tipo cirugía, uso de endoscopia en la cirugía, identificación intraoperatoria del adenoma, extirpación total del adenoma y experiencia del cirujano
- Complicaciones de la cirugía: endocrinas, neurológicas, infecciosas, tromboembólicas y hemorrágicas que se dan posterior al evento quirúrgico, que son propias de la enfermedad o del procedimiento.
- Complicaciones de la radioterapia: involucra a alteraciones endocrinas, neurológicas y otras, que se dan posterior a la radioterapia, que son propias de la enfermedad o del procedimiento
- Complicaciones de la adrenalectomía: se define principalmente al tiempo a desarrollar síndrome de Nelson posterior a la cirugía.

Desenlaces secundarios:

- Tiempo de evolución de la enfermedad de Cushing: es el tiempo de aparición de los primeros datos sugestivos de enfermedad de Cushing hasta la realización de la cirugía
- Prueba de remisión utilizada: se refiere a pruebas bioquímicas utilizadas postratamiento para evaluar curación de la enfermedad, entiéndanse cortisol urinario, cortisol en am post quirúrgico, ACTH o prueba post 1 mg de dexametasona.
- Tiempo de recaída: se refiere al tiempo entre la realización de intervención terapéutica y la aparición de datos de hipercortisolismo a través de medidas bioquímicas.
- Segunda y tercera opción de tratamiento en recaídas: se refiere a las alternativas de tratamiento en caso de recidiva, las cuales involucran a la cirugía hipofisaria, radioterapia y adrenalectomía bilateral.
- Tiempo de evolución entre el diagnóstico y la cirugía: es el intervalo de tiempo entre efectuado el diagnóstico bioquímico y la realización de la cirugía.
- Criterios bioquímicos de diagnóstico: se refiere a mediciones de cortisol urinario, cortisol sérico am o pm o 24 h y ACTH pretratamiento, así como pruebas dinámicas como cortisol post 1 mg de dexametasona, prueba de infusión con dexametasona por 7 días (prueba de Liddle) o la prueba de infusión por 7 hrs con dexametasona (ver anexo)
- Uso de ketoconazol y aminoglutetimida previo a cirugía: es el uso de bloqueadores de hormonas esteroideas, previo al tratamiento definitivo de la enfermedad de Cushing, para disminuir los efectos adversos sistémicos del exceso de cortisol.
- Control de resonancia magnética nuclear postquirúrgico: se refiere a la realización de nuevo estudio de imagen posterior a la cirugía, para determinar la verdadera resección del adenoma.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Dado que se hizo únicamente revisión de expedientes clínicos, no se consideró que hubieran riesgos para el paciente (por tal motivo no fue necesario la implementación del consentimiento informado).

Entre los beneficios de este estudio nos permitirá identificar aspectos con posibilidad de mejorar en cuanto a tecnología y métodos novedosos que aumenten la tasa de efectividad y disminuyan la tasa de complicaciones.

No existe costo por llevar a cabo este estudio retrolectivo, tampoco existieron incentivos o algún otro tipo de compensación

RESULTADOS

El total de los pacientes estudiados con diagnóstico enfermedad de Cushing fueron 95 pacientes, de los cuales 90 pacientes son mujeres y 5 pacientes son hombres. La edad mediana en años es de 32.15 [24-37] años, en hombres la edad mediana fue de 31.5 años con intervalo de 20-48 y en mujeres fue de 36 años con intervalo de 15-77 años.

Los pacientes con enfermedad de Cushing presentaron una evolución de 3 [2-6] años.

El 60% de los pacientes recibió ketoconazol a dosis mediana de 600 mg [400-600] mg por una mediana de tiempo previo a cirugía de 5 [3-7.5] meses. El 12.6% de los pacientes recibieron aminoglutetimida previo a la cirugía, aunque este porcentaje solo representa pacientes tratados antes de 1990.

Entre las pruebas diagnósticas para la localización del síndrome de Cushing, la prueba de infusión de 7 horas con dexametasona se realizó en el 23.2% de los pacientes con positividad en la prueba en 86.4% de los pacientes. Por otra parte, la prueba de 7 días de dexametasona se realizó en el 70% de los pacientes y fue positiva en el 91.0% de los casos con enfermedad de Cushing. La prueba nocturna con 8 mg de dexametasona se realizó en el 13% de los pacientes.

El cateterismo de senos petrosos se efectuó en 6 pacientes (6.3%) de los cuales 5 pacientes fueron compatibles con enfermedad de Cushing y 1 paciente no fue compatible con dicha enfermedad (Ver en anexos Tabla 1).

Durante su seguimiento el 25.3% de los pacientes no presentaron un seguimiento completo, y de los cuales solo se consigna una referencia para seguimiento al Hospital General de México y otro al Hospital 20 de Noviembre.

La cirugía transesfenoidal fue la modalidad de tratamiento de mayor utilización como primera opción como método resolutivo de la enfermedad de Cushing. Se efectuó como primera opción de tratamiento en 73 pacientes (76.8%) con una tasa de éxito de 60.27%. Mientras que la adrenalectomía bilateral se realizó en 20 pacientes (21.1%) (Ver Figura 1).

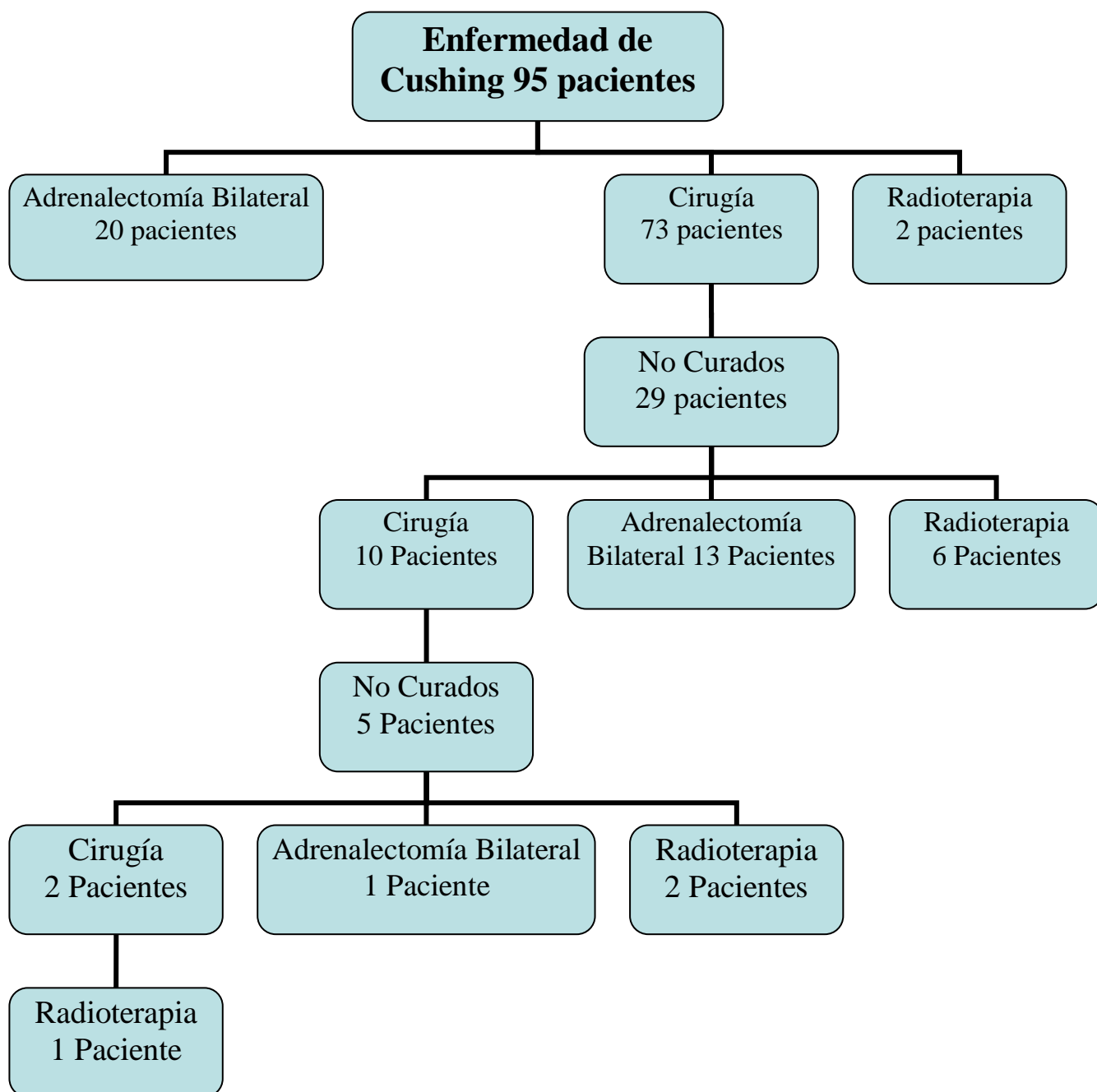


Figura 1. Distribución de los pacientes con enfermedad de Cushing en el estudio.

Se desarrolló síndrome de Nelson en 10 pacientes adrenalectomizados (50%) y de los cuales a 2 pacientes se le realizó cirugía transesfenoidal con el objetivo de resolver dicho síndrome. Cabe destacar que se utilizó radioterapia postadrenalectomía como profilaxis para evitar el desarrollo de síndrome de Nelson en 15 pacientes (75%) (Ver Figura 2). La radioterapia fue una opción terapéutica inicial en 2 pacientes (2.1%).

Como segunda opción de tratamiento, la cirugía transesfenoidal se realizó en 10 pacientes (34.4%) con una tasa de éxito en 50%, la adrenalectomía bilateral se

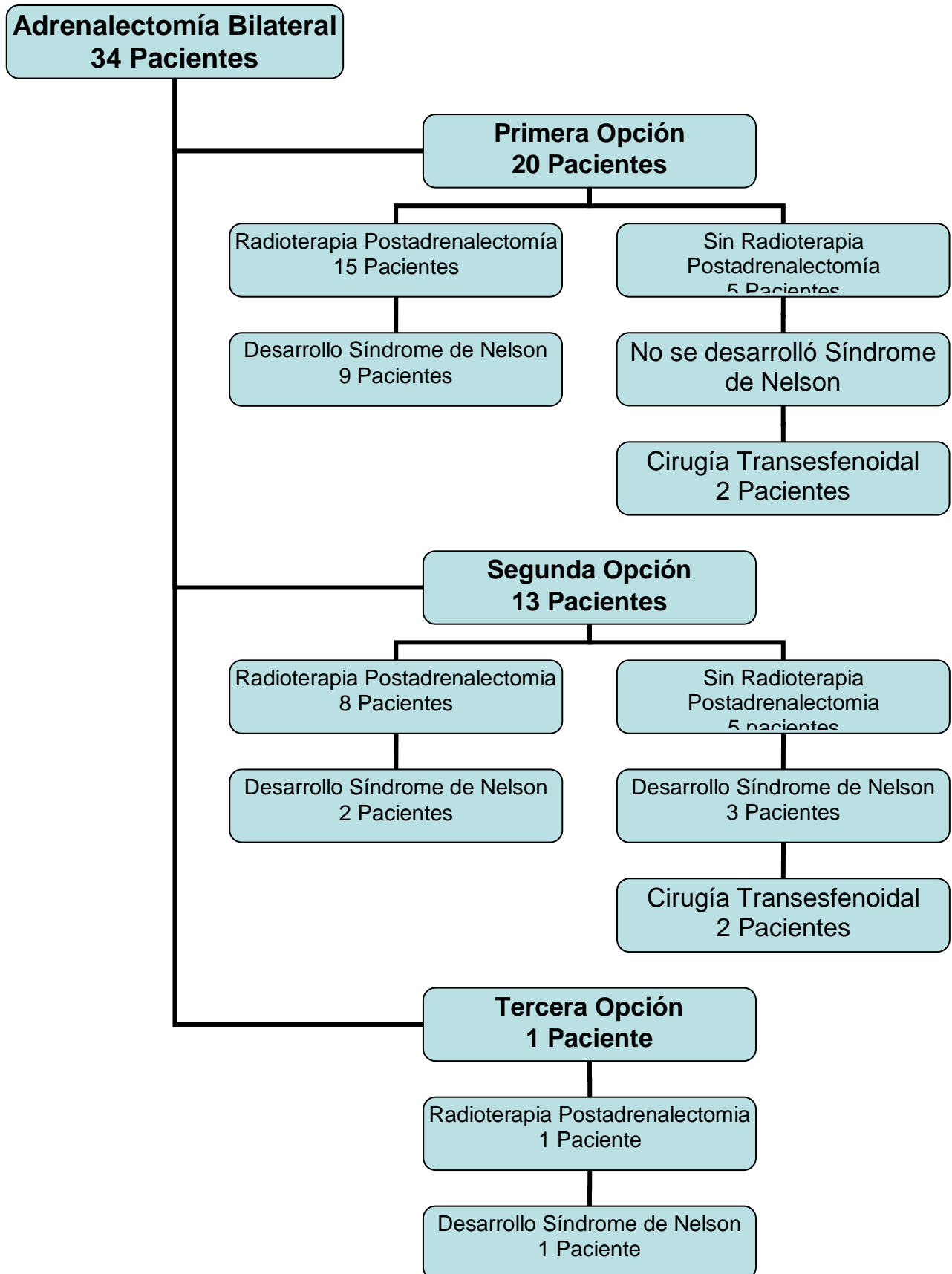
efectuó en 13 pacientes (44.83%) de los cuales 5 pacientes desarrollaron síndrome de Nelson (38.5%) y de los cuales a 2 pacientes se les realizó cirugía transesfenoidal con el objetivo de resolver dicho síndrome; a 10 pacientes se les ofreció tratamiento con radioterapia postadrenalectomía. La radioterapia como método de segunda línea en recaídas se utilizó en 6 pacientes (20.69%).

Como tercera opción de tratamiento, la cirugía se realizó en 2 pacientes con una efectividad del 50%, la adrenalectomía bilateral se efectuó en 1 paciente que posteriormente requirió radioterapia y la radioterapia en 2 pacientes. Un solo paciente requirió una cuarta opción de tratamiento por recaída luego de cirugía transesfenoidal y se le ofreció tratamiento con radioterapia. La técnica quirúrgica de mayor utilización en la cirugía transesfenoidal como primera línea de tratamiento fue la adenectomía (87.67%), seguida de hipofisectomía subtotal (4.11%) y la hipofisectomía total (8.23%). En la segunda línea de tratamiento la adenectomía se utilizó en 2.1%, hipofisectomía subtotal en el 2.1% de los casos e hipofisectomía total en el 6.3%. Las dos cirugías realizadas como tercera línea de tratamiento fueron hipofisectomías totales.

Entre los factores involucrados que pueden afectar la tasa de efectividad de la cirugía como primera opción de tratamiento están el uso de endoscopio que fue utilizado en el 8 casos (11%), el reconocimiento intraoperatorio del adenoma se efectuó en 67 pacientes (91.8%), la resección completa se realizó 68 pacientes (93.2%). Se determinó la tinción de ACTH en 66 pacientes (90.4%) con positividad en el 68.8% de los casos y se realizó control imagenológico posterior a la cirugía en 66 pacientes (90.4%), sin evidencia de lesión en 65.15% de los casos (Ver en anexos Tabla 2).

Se realizó un modelo de regresión logística multivariado incluyendo las variables que resultaron significativas en análisis multivariado. Las variables que estuvieron asociadas en forma significativa e independiente con la remisión después de la primera cirugía fueron la década en la que se realizó la cirugía y el tamaño del adenoma ($R^2= 0.55$) las complicaciones endocrinas tuvieron significancia limítrofe ($p= 0.09$). (Ver en anexos Tabla 3)

Figura 2. Distribución de los pacientes que fueron sometidos a adrenalectomía bilateral.



Se desarrollaron complicaciones de la cirugía en 34 pacientes (46.6%) de las cuales las endócrinas (32.9%) fueron las más frecuentes, luego la fístula de líquido cefalorraquídeo (6.8%), hemorrágicas (5.5%), las infecciosas (2.7%), perforación del tabique nasal (2.7%) y tromboembólicas (1.4%) (ver en anexos Tabla 4).

En el 88.6% de los pacientes que recibieron radioterapia fue de tipo convencional y el 11.4% a través de radiocirugía estereotáctica. El 70.6% de los casos fueron como terapia postadrenalectomía. Las complicaciones ocurrieron en 14 pacientes (40.0%) de los cuales todas se debieron a desarrollo hipopituitarismo.

En cuanto a las comorbilidades asociadas a enfermedad de Cushing esta la obesidad (44.2%), hipertensión arterial (46.3%), alteraciones del metabolismo glucémico (49.5%), descontrol glucémico en diabéticos previamente diagnosticados (11.6%), dislipidemia (37.9%), nefrolitiasis (5.3%), trastornos del ánimo (13.7%), osteoporosis (20%) y fracturas no traumáticas (2.1%) (Ver en anexos Tabla 5).

En el análisis de índice de masa corporal mostró incremento durante la evolución de la enfermedad, llegando al punto máximo al momento del diagnóstico y con disminución posterior luego de la curación en su análisis a los 2 y 5 años luego de la curación (ver en anexos Grafica 1).

DISCUSIÓN

En este estudio se visualiza un panorama general del diagnóstico manejo y tratamiento definitivo de la enfermedad de Cushing en nuestro hospital.

Nuestro objetivo principal era determinar las tasas de éxito de la cirugía transesfenoidal como prima opción de tratamiento en la enfermedad de Cushing, la cual en nuestra institución es 60.27%, por debajo de los mejores centros a nivel internacional que oscilan entre el 70-85% de éxito.

Muchos factores están involucrados en esta remisión que son dependientes del paciente, de la evolución de la enfermedad, del adenoma per se y factores quirúrgicos. Es de destacar que en el periodo comprendido durante nuestro estudio, el periodo de 2000 a 2013 presentó una mayor tasa de curación que en el período previo al mismo, probablemente dado por los avances en la técnica quirúrgica de la cirugía transesfenoidal y una mayor curva de aprendizaje por parte de los cirujanos de nuestra institución.

Algunos factores tales como el uso del endoscopio no se determinó en todas las notas quirúrgicas, la cual constituye una importante limitación para valorar este factor en las tasas de curación de la cirugía. La dosis de ketoconazol también constituye en nuestro análisis un determinante importante factor de éxito, esto probablemente debido a que a mayores dosis de ketoconazol, hay una mayor severidad de la enfermedad. Parámetros basales tales como el cortisol urinario y ACTH no mostraron ser relevancia en la remisión de la enfermedad.

Factores propios del adenoma tales como tamaño, visualización e invasión fueron significativos, siendo estos factores los más constantes en comparación a otros estudios como determinantes de remisión.

Factores quirúrgicos importantes a destacar están el reconocimiento intraoperatorio y la tinción de ACTH en la muestra obtenida influyeron en la remisión, sin embargo el cirujano que realizó la intervención no constituyó a diferencias en el desenlace de la cirugía.

Cabe destacar que las complicaciones endocrinas tales como la diabetes insípida constituyeron un parámetro de remisión, esto probablemente a que los pacientes que fueron sometidos a una resección más extensa presentaron mayor éxito quirúrgico pero subsecuentemente también mayor riesgo de

complicaciones endocrinas inmediatas como la diabetes insípida o más tardías como el hipopituitarismo.

Ocurrieron complicaciones en el 46.65% de los casos, las complicaciones endocrinas las más frecuentes en 32.9% de los casos, seguido de hemorrágicas, tromboembolias, asociadas a la técnica quirúrgica e infecciosas; que en conjunto no fueron mayor del 10% de las complicaciones de la cirugía. Las complicaciones endocrinas, como se comentó anteriormente, fueron directamente dependientes de la extensión de resección del adenoma.

Las comorbilidades más comunes en nuestra serie fueron las alteraciones de peso, descontrol glucémico, hipertensión arterial, disglucemia y dislipidemia. Otros factores como la hipercalciuria, disminución de la densidad ósea y trastornos del ánimo, presentan la limitante de no tener un escrutinio protocolizado en estos pacientes. En cuanto a la remisión, el descontrol glucémico luego de la curación alcanzo una tasa de remisión de 63.6% en un promedio de 15 meses, mientras que la hipertensión arterial presento una baja remisión, en el 25% de los casos, con un promedio de 33 meses. Cabe destacar que en pocos pacientes no se evaluó adecuadamente las comorbilidades con el transcurrir de la evolución después de haberse establecido la curación, por lo que muchos permanecieron con los diagnósticos de sus comorbilidades durante el desarrollo de la enfermedad de Cushing.

CONCLUSIONES

La efectividad de la cirugía transesfenoidal como primera opción de tratamiento es del 60.27%, y como modalidad de segunda o tercera línea en caso de recaídas es del 50%, la cual es ligeramente menor. Las otras alternativas de tratamiento como la adrenalectomía bilateral y la radioterapia, tienen una efectividad del 100%, pero con un mayor perfil de efectos adversos y de complicaciones posteriores.

Se determinó que los factores asociados al adenoma como tamaño, visibilidad e invasión son importantes para predecir el éxito de la cirugía, junto a otros factores propios de la técnica quirúrgica como el reconocimiento intraoperatorio y la tinción de ACTH positiva en la muestra obtenida en la cirugía.

Desde el 2000, ha mejorado significativamente la tasa de éxito quirúrgico en comparación a años previos.

Las complicaciones más comunes tanto en radioterapia como en cirugía transesfenoidal, son las endocrinas tales como la diabetes insípida y el hipopituitarismo.

Las comorbilidades más frecuentes fueron las alteraciones en el peso, la disglucemia, hipertensión arterial, dislipidemia y alteraciones del ánimo, pero las que alcanzaron remisión en mayor proporción, una vez controlado la enfermedad de Cushing, son las alteraciones del ánimo y la disglucemia.

BIBLIOGRAFIA.

1. Orth DN, Liddle GW. Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1971; 285:243.
2. Porterfield JR, Thompson GB, Young WF Jr, et al. Surgery for Cushing's syndrome: an historical review and recent ten-year experience. *World J Surg* 2008; 32:659.
3. Marcovitz S, Wee R, Chan J, Hardy J. The diagnostic accuracy of preoperative CT scanning in the evaluation of pituitary ACTH-secreting adenomas. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149:803.
4. Saris SC, Patronas NJ, Doppman JL, et al. Cushing syndrome: pituitary CT scanning. *Radiology* 1987; 162:775.
5. Escourolle H, Abecassis JP, Bertagna X, et al. Comparison of computerized tomography and magnetic resonance imaging for the examination of the pituitary gland in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 39:307.
6. Dwyer AJ, Frank JA, Doppman JL, et al. Pituitary adenomas in patients with Cushing disease: initial experience with Gd-DTPA-enhanced MR imaging. *Radiology* 1987; 163:421.
7. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994; 120:817.
8. Parent AD, Bebin J, Smith RR. Incidental pituitary adenomas. *J Neurosurg* 1981; 54:228.
9. Lipkin EW, Fujimoto WY. Cushing's syndrome in a patient with suppressible hypercortisolism and an empty sella. *West J Med* 1984; 140:613.
10. Ram Z, Shawker TH, Bradford MH, et al. Intraoperative ultrasound-directed resection of pituitary tumors. *J Neurosurg* 1995; 83:225.
11. Liu C, Lo JC, Dowd CF, et al. Cavernous and inferior petrosal sinus sampling in the evaluation of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:478.
12. Patil CG, Veeravagu A, Prevedello DM, et al. Outcomes after repeat transsphenoidal surgery for recurrent Cushing's disease. *Neurosurgery* 2008; 63:266.

13. Olson BR, Rubino D, Gumowski J, Oldfield EH. Isolated hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:85.
14. Nemergut EC, Zuo Z, Jane JA Jr, Laws ER Jr. Predictors of diabetes insipidus after transsphenoidal surgery: a review of 881 patients. *J Neurosurg* 2005; 103:448.
15. Burke CW, Adams CB, Esiri MM, et al. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: does what is removed determine the endocrine outcome? *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33:525.
16. Hensen J, Henig A, Fahlbusch R, et al. Prevalence, predictors and patterns of postoperative polyuria and hyponatraemia in the immediate course after transsphenoidal surgery for pituitary adenomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 50:431.
17. Salassa RM, Laws ER Jr, Carpenter PC, Northcutt RC. Transsphenoidal removal of pituitary microadenoma in Cushing's disease. *Mayo Clin Proc* 1978; 53:24.
18. Bigos ST, Somma M, Rasio E, et al. Cushing's disease: management by transsphenoidal pituitary microsurgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:348.
19. Carpenter PC. Cushing's syndrome: update of diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 1986; 61:49.
20. Chandler WF, Schteingart DE, Lloyd RV, et al. Surgical treatment of Cushing's disease. *J Neurosurg* 1987; 66:204.
21. Mampalam TJ, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing disease. A report of 216 cases. *Ann Intern Med* 1988; 109:487.
22. Styne DM, Grumbach MM, Kaplan SL, et al. Treatment of Cushing's disease in childhood and adolescence by transsphenoidal microadenectomy. *N Engl J Med* 1984; 310:889.
23. Swearingen B, Biller BM, Barker FG 2nd, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease. *Ann Intern Med* 1999; 130:821.
24. Shimon I, Ram Z, Cohen ZR, Hadani M. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: endocrinological follow-up monitoring of 82 patients. *Neurosurgery* 2002; 51:57.
25. Aron DC, Findling JW, Fitzgerald PA, et al. Cushing's syndrome: problems in management. *Endocr Rev* 1982; 3:229.

26. Fomekong E, Maiter D, Grandin C, Raftopoulos C. Outcome of transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a high remission rate in ACTH-secreting macroadenomas. *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 111:442.
27. Kelly DF. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: a review of success rates, remission predictors, management of failed surgery, and Nelson's Syndrome. *Neurosurg Focus* 2007; 23:E5.
28. Burch W. A survey of results with transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 1983; 308:103.
29. Bakiri F, Tatai S, Aouali R, et al. Treatment of Cushing's disease by transsphenoidal, pituitary microsurgery: prognosis factors and long-term follow-up. *J Endocrinol Invest* 1996; 19:572.
30. Mason RB, Nieman LK, Doppman JL, Oldfield EH. Selective excision of adenomas originating in or extending into the pituitary stalk with preservation of pituitary function. *J Neurosurg* 1997; 87:343.
31. Meij BP, Lopes MB, Ellegala DB, et al. The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery. *J Neurosurg* 2002; 96:195.
32. Kammer H, George R. Cushing's disease in a patient with an ectopic pituitary adenoma. *JAMA* 1981; 246:2722.
33. Wilson CB, Mindermann T, Tyrrell JB. Extrasellar, intracavernous sinus adrenocorticotropin-releasing adenoma causing Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1774.
34. Pluta RM, Nieman L, Doppman JL, et al. Extrapituitary parasellar microadenoma in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2912.
35. Weil RJ, Vortmeyer AO, Nieman LK, et al. Surgical remission of pituitary adenomas confined to the neurohypophysis in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2656.
36. Estrada J, García-Uría J, Lamas C, 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; 86:5695.
37. Newell-Price J. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease: defining cure and following outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56:19.

38. Yap LB, Turner HE, Adams CB, Wass JA. Undetectable postoperative cortisol does not always predict long-term remission in Cushing's disease: a single centre audit. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56:25.
39. Ram Z, Nieman LK, Cutler GB Jr, et al. Early repeat surgery for persistent Cushing's disease. *J Neurosurg* 1994; 80:37.
40. Esposito F, Dusick JR, Cohan P, et al. Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:7.
41. 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.
42. Pereira AM, van Aken MO, van Dulken H, 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; 88:5858.
43. 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.
44. Guilhaume B, Bertagna X, Thomsen M, et al. Transsphenoidal pituitary surgery for the treatment of Cushing's disease: results in 64 patients and long term follow-up studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:1056.
45. Tahir AH, Sheeler LR. Recurrent Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *Arch Intern Med* 1992; 152:977.
46. Jeffcoate WJ, Dauncey S, Selby C. Restoration of dexamethasone suppression by incomplete adenomectomy in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 23:193.
47. Sonino N, Zielesny M, Fava GA, et al. Risk factors and long-term outcome in pituitary-dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2647.
48. Streeten DH, Anderson GH Jr, Dalakos T, Joachimpillai AD. Intermittent hypercortisolism: a disorder strikingly prevalent after hypophysial surgical procedures. *Endocr Pract* 1997; 3:123.
49. Benveniste RJ, King WA, Walsh J, et al. Repeated transsphenoidal surgery to treat recurrent or residual pituitary adenoma. *J Neurosurg* 2005; 102:1004.

50. Locatelli M, Vance ML, Laws ER. Clinical review: the strategy of immediate reoperation for transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5478.
51. Jennings AS, Liddle GW, Orth DN. Results of treating childhood Cushing's disease with pituitary irradiation. *N Engl J Med* 1977; 297:957.
52. Johnson DH, Greco FA. Treatment of metastatic adrenal cortical carcinoma with cisplatin and etoposide (VP-16). *Cancer* 1986; 58:2198.
53. Salassa RM, Kearns TP, Kernohan JW, et al. Pituitary tumors in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1959; 19:1523.
54. Nelson DH, Meakin JW, Thorn GW. ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1960; 52:560.
55. Lamberts SW, de Jong FH, Birkenhäger JC. Evaluation of a therapeutic regimen in Cushing's disease. The predictability of the result of unilateral adrenalectomy followed by external pituitary irradiation. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1977; 86:146.
56. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 1997; 336:172.
57. Minniti G, Osti M, Jaffrain-Rea ML, et al. Long-term follow-up results of postoperative radiation therapy for Cushing's disease. *J Neurooncol* 2007; 84:79.
58. Lunsford LD, Flickinger J, Lindner G, Maitz A. Stereotactic radiosurgery of the brain using the first United States 201 cobalt-60 source gamma knife. *Neurosurgery* 1989; 24:151.
59. Friedman WA, Bova FJ. The University of Florida radiosurgery system. *Surg Neurol* 1989; 32:334.

ANEXOS

**Tabla 1. Características basales de la población del estudio
(n= 95)**

Parámetros Basales	Valor
Mujeres n (%)	86 (90.5)
Edad (años)	32.15 [24-37]
Tiempo de evolución (años)	3 [2-6]
ACTH (pg/ml) ^a	69.4 [37-115]
Cortisol Urinario (µg/24 h) ^b	396.87 ± 293.94
Cortisol am (µg/dl) ^c	28.8 [23.96-36.5]
Cortisol pm (µg/dl) ^d	21.3 [16.15-34.5]
Uso de ketoconazol n (%)	57 (60)
Uso de aminoglutetimida n (%)	12 (12.6)
Realización de prueba de Infusión con Dexametasona en 7 horas n (%)	22 (23.2)
Realización de prueba con Dexametasona en 7 días n (%)	67 (70.5)
Realización de prueba con Dexametasona de 8 mg Nocturno	13 (13.7)
Realización de cateterismo de Senos Petrosos n (%)	6 (6.3)

*Los valores se expresan en promedio ± DE, mediana [intervalo intercuartilar] o n (%)

^an = 77, ^bn = 88, ^cn = 94, ^dn = 37.

Tabla 2. Factores que afectan la eficacia de la cirugía transesfenoidal

Factor	Remitieron	Recayeron	OR [IC 95%]	P
Edad	32 [25-37]	28 [23-36]	0.993 [0.951-1.036]	0.743
Sexo			0.624	0.573
Mujeres	59 (89.4)	27 (93.1)	[0.122-3.20]	
Hombres	7 (10.6)	2 (6.9)		
Década de la Cirugía			0.409	0.033
1980-1989	2 (4.1)	2 (7.1)	[0.180-0.928]	
1990-1999	9 (18.4)	12 (42.9)		
2000-2013	38 (77.6)	14 (50)		
Tiempo de Evolución (años)	3 [2-6]	3 [2-5]	1.001 [0.882-1.138]	0.982
Uso de Ketoconazol	38 (57.6)	19 (65.5)	0.714 [0.288-1.771]	0.468
Dosis de Ketoconazol	600 [400-600]	600 [600-800]	1.003 [1.000-1.006]	0.035
Uso de Aminoglutetinida	9 (13.6)	3 (10.4)	1.368 [0.342-5.475]	0.657
ACTH al diagnóstico	60.9 [35.5-107.5]	83 [40-130]	1.001 [0.997-1.006]	0.504
Cortisol urinario al diagnóstico	324 [194.6-501]	320 [189-404]	0.999 [0.997-1.001]	0.373
Adenoma Visible	46 (69.7)	26 (89.7)	0.265 [0.072-0.979]	0.046
Tamaño del Adenoma (mm)	6 [4-7.4]	7.85 [5-11]	1.253 [1.059-1.483]	0.009
Invasión Adyacente	6 (9.1)	7 (24.1)	0.314	0.058

			[0.095-1.038]	
Invasión al Seno Cavernoso	6 (9.1)	8 (27.6)	0.263	0.025
			[0.082-0.845]	
Invasión al Seno Esfenoidal	2 (3)	2 (6.9)	0.422	0.400
			[0.056-3.151]	
Compresión Quiasma	3 (4.5)	4 (13.8)	0.298	0.130
			[0.062-1.426]	
Tipo de Cirugía				
Adenectomia	40 (81.6)	28 (100)		
Hipofisectomía	6 (12.2)	0		
Hipofisectomía subtotal	3 (6.1)	0		
Cirujano			1.001	0.994
1	8 (17.8)	10 (35.7)	[0.751-1.334]	
2	18 (40)	6 (21.4)		
3	10 (22.2)	6 (21.4)		
4	1 (2.2)	0		
5	4 (8.9)	0		
6	4 (8.9)	6 (21.4)		
Uso de Endoscopio	5 (11.1)	3 (10.7)	1.042	0.958
			[0.229-4.744]	
Reconocimiento intraoperatorio	44 (97.8)	23 (82.1)	9.565	0.045
			[1.054-86.799]	
Resección completa del adenoma	44 (97.8)	24 (85.7)	7.333	0.082
			[0.775-69.371]	
Tinción de ACTH	38 (84.4)	7 (25)	51.571	<0.001
			[9.75-272.63]	
Complicaciones Endocrinas	20 (44.4)	4 (14.3)	4.800	0.011
			[1.430-16.110]	
Diabetes Insípida	13 (28.9)	4 (14.3)	1.765	0.078
			[0.938-3.319]	
Hipopituitarismo	12 (26.7)	4 (14.3)	2.182	0.220
			[0.626-7.598]	

*Los valores se expresan en promedio \pm DE, mediana [intervalo intercuartilar] o n (%)

Tabla 3. Análisis multivariado de los factores que contribuyen al éxito de la cirugía transesfenoidal.

<i>Variables</i>	β	<i>Significancia</i>	<i>Exp (B)</i>	<i>IC 95% para EXP (B)</i>	
				Inferior	Superior
Década	2.649	0.024	14.142	1.419	140.959
Tamaño del Adenoma	0.517	0.032	1.676	1.046	2.686
Dosis de Ketoconazol	0.002	0.332	1.002	0.998	1.007
Adenoma Visible	20.554	1.00	843947301.1	0.00	-
Invasión Adyacente	-1.878	0.205	0.153	0.008	2.786
Reconocimiento Intraoperatorio	20.687	0.999	964080507.3	0.00	-
Complicaciones Endocrinas	1.861	0.093	6.43	0.733	56.363

*R cuadrado de Nagelkerke 0.558

Tabla 4. Complicaciones en la población estudiada (n= 95)

Complicaciones	34 (46.6%)
<i>Complicaciones Endócrinas</i>	24 (32.9%)
Diabetes Insípida	23 (31.5%)
Transitoria	17 (23.3%)
Permanente	6 (8.2%)
Hipopituitarismo	16 (21.9%)
<i>Complicaciones Hemorrágicas</i>	5 (6.8%)
Epistaxis	2 (2.7%)
Hematoma	3 (4.1%)
<i>Complicaciones Tromboembólicas</i>	1 (1.4%)
Tromboembolismo Pulmonar	1 (1.4%)
<i>Complicaciones Infecciosas</i>	2 (2.7%)
Sinusitis	1 (1.4%)
Meningitis	1 (1.4%)
<i>Complicaciones asociadas a la técnica quirúrgica</i>	7 (9.6%)
Fistula de Líquido Cefalorraquídea	5 (6.8%)
Perforación de tabique nasal	2 (2.7%)

Tabla 5. Comorbilidades en la población estudiada (n= 95)

Comorbilidades	N (%)
1.Alteraciones de Peso	73 (76.8%)
Sobrepeso	31 (32.6%)
Obesidad Grado 1	29 (30.5%)
Obesidad Grado 2	13 (13.7%)
2.Hipertensión Arterial	44 (46.3%)
3.Disglucemia	47 (49.5%)
Glucosa alterada en ayuna	7 (7.4%)
Intolerancia a los Carbohidratos	11 (11.6%)
Diabetes Mellitus	29 (30.5%)
4. Descontrol glicémico en diabetes preexistente*	11/20 (55.0%)
5.Dislipidemia	36 (37.9%)
Hipercolesterolemia	8 (8.4%)
Hipertrigliceridemia	5 (5.3%)
Hipoalfalipoproteinemia	2 (2.1%)
Dislipidemia Mixta	21 (22.1%)
6. Nefrolitiasis Sintomática	5 (5.3%)
Hiper calciuria	1/5 (20.0%)
7. Alteraciones del Ánimo	13 (13.7%)
8. Coagulopatías	0 (0.0%)
9. Osteoporosis	19 (20.0%)
Fracturas	2/19 (2.1%)

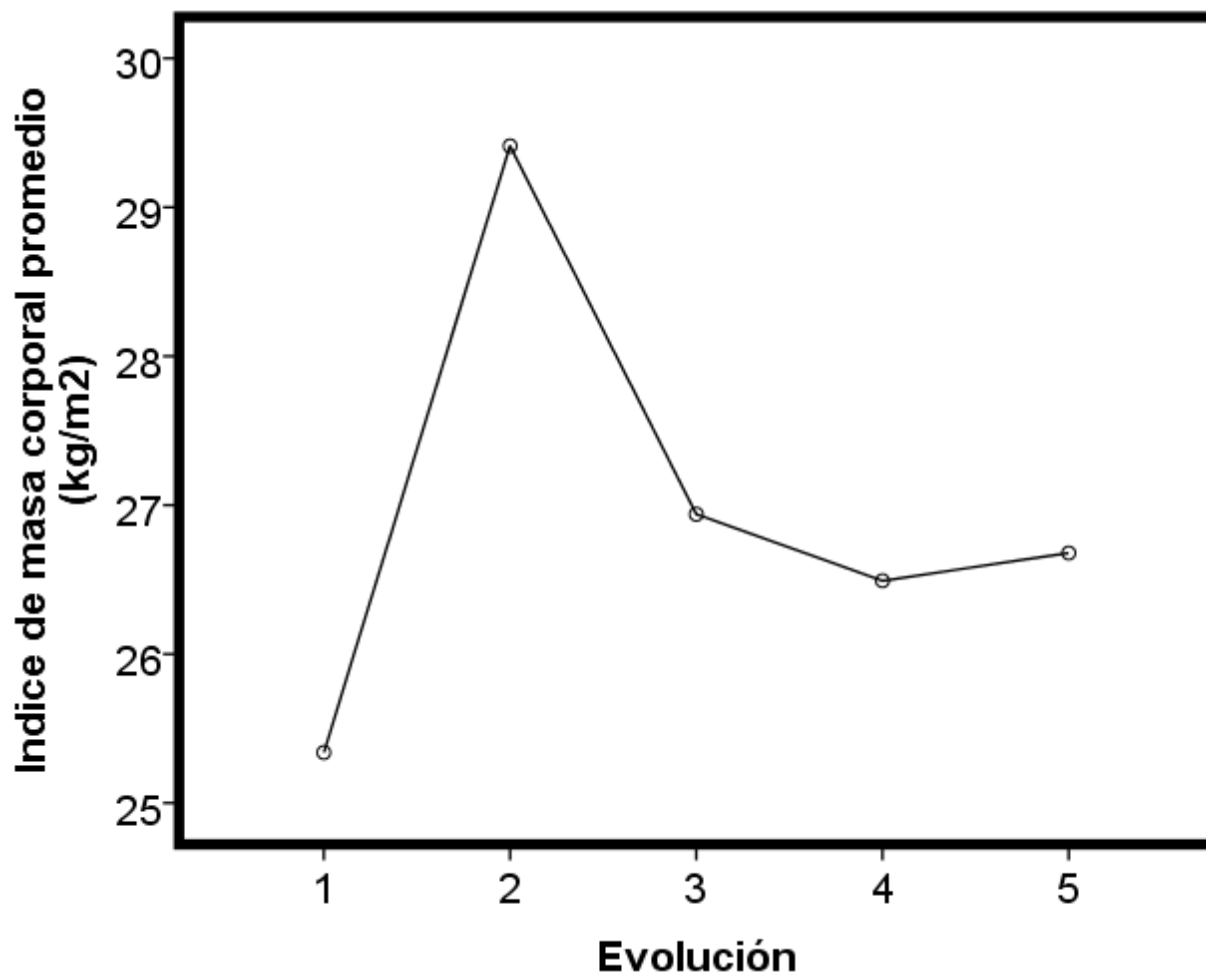
*n= 20 pacientes con Diabetes Mellitus preexistente.

Tabla 6. Evolución de las comorbilidades después del tratamiento

Comorbilidad	Porcentaje de Remisión	Tiempo de Remisión (meses)
Hipertensión Arterial	11/44 (25.0%)	33.0 ± 27.4
Disglucemia	19/48 (39.6%)	50.5 ± 52.6
Descontrol glicémico en diabetes preexistente	7/11(63.6%)	15.0 ± 11.5
Dislipidemia	8/59 (13.6%)	28.8 ± 22.7
Alteraciones del Ánimo	9/13 (69.2%)	26.3 ± 22.4

*Los valores se expresan en promedio ± DE o n (%)

Grafica 1. Comportamiento del Índice de Masa Corporal (kg/m²) previo al desarrollo, durante el diagnóstico y luego de la remisión de la enfermedad de Cushing (n=73).



- 1: Índice de masa corporal previo al diagnóstico de la enfermedad de Cushing
- 2: Índice de masa corporal al diagnóstico de la enfermedad de Cushing.
- 3: Índice de masa corporal a los 2 años luego de la remisión de la enfermedad de Cushing.
- 4: Índice de masa corporal a los 5 años luego de la remisión de la enfermedad de Cushing.
- 5: Índice de masa corporal a los 10 años luego de la remisión de la enfermedad de Cushing.